



**ANÁLISIS DE LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO
ANTICOAGULANTE ORAL EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN
AURICULAR NO VALVULAR ATENDIDOS EN CONSULTAS DE
MEDICINA INTERNA Y NEUROLOGÍA. REGISTRO ALADIN.**

TESIS DOCTORAL

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Memoria para optar al grado de doctor por

María del Mar Contreras Muruaga

Directora de tesis

Carmen Suárez Fernández

Madrid, septiembre de 2020

DIRECTORA DE TESIS:

CARMEN SUÁREZ FERNÁNDEZ

Doctora en Medicina y Cirugía

Profesora Titular del Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

DOCTORANDO:

MARÍA DEL MAR CONTRERAS MURUAGA

Licenciada en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de trabajo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna y a todos los internistas y neurólogos que han participado como investigadores en el registro ALADIN, porque sin su esfuerzo y trabajo todo esto no habría sido posible.

A Lorena Piris, de la Unidad de Metodología del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital de La Princesa y a Jesús Garrido, del Departamento de Psicología Social y Metodología de la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de Madrid, por auxiliarme en los momentos de crisis estadística.

Al Dr. José Vivancos, Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario de La Princesa, y a Gemma Reig, neuróloga del mismo hospital, por su contribución a la publicación de los datos del registro.

A mis compañeros del Hospital de La Princesa, a todos. A los que están y a los que estuvieron, por enseñarme tanto de Medicina y de la vida; porque somos una gran familia. En especial a Alejandra, compañera de mil batallas y “co-worker” donde las haya, por acompañarme en el camino de la fibrilación auricular.

A los pacientes, esos compañeros de viaje sin los que no habría aprendido nada y que enseñan tanto sin saberlo.

Al Dr. Real de Asúa, por sus aportaciones y comentarios, siempre constructivos, y por su infinita disponibilidad.

A Carmen Suárez por su ayuda en todo momento, su estímulo constante, su confianza y su cercanía. Sin ella, todo esto no habría sido posible y, de serlo, habría sido mucho más complicado. Gracias por contestar todos y cada uno de mis correos infinitos, por apoyarme y aconsejarme y por estar ahí siempre.

Por último, gracias a mi familia. A mis padres, por tomarme la lección desde EGB, por los nervios pasados antes de los exámenes, porque sin haberse matriculado en Medicina han aprobado la carrera con nota brillante. Gracias por acompañar mis pasos siempre y no dejarme sola nunca en el camino. A Álex por ser parte de mí desde hace tanto y entender esta profesión que he elegido; por su compañía, comprensión, aliento y apoyo y por regalarme lo

más bonito y valioso que tengo. A Lúa por darme luz y porque, aunque acabe de llegar, ya no me imagino la vida sin ella.

A Álex, por ser el sol de mis días e iluminarlo todo. A mis padres por ser las dos estrellas más brillantes de mi cielo, mis guías. A Lúa, por serlo e iluminar mis noches. Nunca habría imaginado tener tanta luz.

“Ellos son en verdad lo mejor que hay en mí
porque fueron y son lo que soy. Y lo que fui”.

Tontxu

ÍNDICE

Glosario de siglas y abreviaturas	1
Resumen en español e inglés	5
Introducción	9
1. Definición y epidemiología de la fibrilación auricular	9
2. Clasificación de la fibrilación auricular	9
3. La fibrilación auricular como factor de riesgo para ictus	10
4. Tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular	10
5. Tipos de tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular	12
6. Intervencionismo y tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular	15
7. Elección del tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular	15
7.1 Características clínicas del paciente	16
7.2 Beneficio aportado por las diferencias antitrombóticas	16
7.3 Coste del tratamiento	17
7.4. Preferencias del paciente e impacto sobre la calidad de vida	19
8. Valoración de la satisfacción con el tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular	20
8.1. Concepto de satisfacción	20
8.2. Instrumentos para medir la satisfacción	21
8.3. Estudios que valoran la satisfacción	23
8.3.1. Estudios con AVK	23
8.3.2. Estudios con ACOD	24
Justificación	27
Hipótesis y objetivos	29
Pacientes y métodos	31
Análisis estadístico	33
Resultados	35
1. Distribución y características de la población por Servicios	35
2. Distribución y características de la población por sexos	36

3. Distribución y características de la población respecto al tratamiento anticoagulante	37
4. Análisis de la satisfacción	40
4.1. Análisis de la satisfacción por sexos	42
4.2. Análisis de la satisfacción por tipo de ACO	42
4.3. Análisis de la satisfacción en los pacientes en tratamiento con AVK	43
4.4. Análisis de la satisfacción según el tipo de ACOD	43
5. Satisfacción por preguntas individuales de los distintos cuestionarios	44
5.1. Cuestionario ACTS	44
5.1.1. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por Servicios	44
5.1.2. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por sexos	47
5.1.3. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante	50
5.2. Cuestionario SAT-Q	53
5.2.1. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por Servicios	53
5.2.2. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por sexos	55
5.2.3. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante	56
5.3. Cuestionario EQ-5D	57
5.3.1. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por Servicios	57
5.3.2. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por sexos	58
5.3.3. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante	59
Discusión	61
1. Distribución y características de la población	61
2. Análisis de la satisfacción	63
2.1. Satisfacción por preguntas concretas de los cuestionarios	66
2.1.1. Muestra global y distribuida por servicios	67
2.1.2. Muestra distribuida por sexos	68
2.1.3. Muestra distribuida por tipo de ACO	69

Fortalezas y limitaciones	71
Conclusiones	73
Anexos	75
Anexo 1: Cuestionario ACTS	75
Anexo 2: Cuestionario SAT-Q	77
Anexo 3: Cuestionario EQ-5D	79
Anexo 4: Listado de investigadores del registro ALADIN	81
Bibliografía	83
Publicaciones del registro ALADIN	99
Comunicaciones a congresos	137
Otras publicaciones de la línea de investigación	139

GLOSARIO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

AAG: Antiagregantes plaquetarios

AAS: Ácido acetil salicílico

ACO: Anticoagulante/s oral/es

ACOD: Anticoagulante/s oral/es de acción directa

ACTS: Anti-Clot Treatment Scale

AF-QoL: Atrial Fibrillation Quality of Life Questionnaire

AHA: American Heart Association

AINES: Anti-inflamatorio/s no esteroideo/s

ALADIN: vALidación del cuestionario ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en consultas de medicina interna y Neurología de España

AVK: Antagonistas de la vitamina K

BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire

CI: Cardiopatía isquémica

DASS: Duke Anticoagulation Satisfaction Scale

DM: Diabetes mellitus

EAC: Enfermedad arterial coronaria

ECG: Electrocardiograma

EFG: Estimación del filtrado glomerular

EHRA: European Heart Rhythm Association

EHRA: Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EQ-5D: EuroQol-5 dimensions

ERC: Enfermedad renal crónica

ESC: European Society of Cardiology

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa

FA: Fibrilación auricular

FANV: Fibrilación auricular no valvular

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

ICC: insuficiencia cardiaca congestiva

INR: International normalized ratio

IPQ-R: Revised Illness Perceptions Questionnaire

LPM: latidos por minuto

MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale

NAV: Nodo auriculoventricular

NNT: Número de pacientes necesarios a tratar

OR: Odds ratio

PACT-Q2: Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire

PAS: Presión arterial sistólica

PAD: Presión arterial diastólica

PSS: Perceived Stress Scale

SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAVI: Válvula/s de colocación transaórtica/s

TRT: Tiempo en rango terapéutico

TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication

RESUMEN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más comúnmente diagnosticada en los adultos, cuya complicación más temida es el ictus. El uso de terapia anticoagulante hace que se reduzca el riesgo de esta complicación. El cumplimiento del tratamiento anticoagulante depende de distintos factores, entre ellos la satisfacción percibida por el paciente con el mismo. Existen múltiples herramientas para valorar la satisfacción con el tratamiento, entre ellas el cuestionario ACTS (Anti-Clot Treatment Scale).

El estudio ALADIN comprendió 1337 pacientes atendidos en servicios de Neurología y Medicina Interna de España. El presente análisis estudia las características de dicha población, describe las estrategias anticoagulantes, estudia la satisfacción con la anticoagulación oral mediante el cuestionario ACTS e identifica los aspectos que los pacientes valoraban como mayor carga y mayor beneficio.

Los pacientes atendidos en Medicina Interna eran de mayor edad, con mayor proporción de mujeres, mayor dependencia funcional, mayor proporción de FA permanente, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad vascular, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y arteriopatía periférica que los pacientes en Neurología. Dichos pacientes tenían además más pluripatología y mayor comorbilidad. Los pacientes de Medicina Interna llevaban más tiempo anticoagulados, estándolo en mayor proporción con antagonistas de la vitamina K (AVK).

Los pacientes que tomaban anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) eran más frecuentemente hipertensos, con antecedente de ictus previo, mejores cifras de función renal y con mayores puntuaciones en escalas trombóticas y del Índice de Charlson.

La satisfacción y la calidad de vida con el tratamiento anticoagulante fueron mayores en los pacientes atendidos en Neurología en términos de percepción de carga con el tratamiento, atención del sistema sanitario y calidad de vida, sin diferencias estadísticamente significativas en percepción de beneficio, respecto a los pacientes atendidos en Medicina Interna.

La satisfacción fue mayor en los pacientes que recibían ACOD en términos de percepción de carga, beneficio con el tratamiento y satisfacción con el mismo y con el sistema sanitario, sin diferencias en calidad de vida. En los pacientes que recibían AVK la satisfacción dependió del control del tiempo en rango terapéutico. Ésta fue independiente del tipo de ACOD que

recibían. La satisfacción con el tratamiento y el sistema sanitario (en términos de SAT-Q) fue mayor en pacientes en tratamiento con ACOD, atendidos en Medicina Interna y con mayores puntuaciones en los cuestionarios de ACTS de Carga y de Beneficio.

No se identificó ninguna cuestión, entre las que evaluaban carga, que produjese una mayor preocupación a los pacientes. La pregunta que mayor puntuación obtuvo fue la referente a la preocupación en general respecto a la anticoagulación, seguida de la relativa a la aparición de molestias ocasionales (realizar controles en el médico, planificar el tratamiento mientras viaja...) y a la aparición de moratones. En cuanto a las preguntas sobre beneficios, todas ellas recibieron unas puntuaciones parejas, no pudiendo discriminar ninguna como más importante para el paciente.

En resumen, la satisfacción de los pacientes con FA en tratamiento anticoagulante, incluidos los pacientes más frágiles con pluripatología, fue mejor con la toma de ACOD.

ABSTRACT

Atrial fibrillation (AF) is the most commonly diagnosed sustained cardiac arrhythmia in adults and stroke is its most feared complication. Anticoagulant therapy reduces the risk of this complication. Compliance with anticoagulant treatment depends on different factors, including patient-perceived satisfaction with the treatment. There are multiple tools to assess this satisfaction, including the ACTS (Anti-Clot Treatment Scale) questionnaire.

The ALADIN registry included 1337 patients recruited from Neurology and Internal Medicine departments in Spain. The present study analyzes the characteristics of this population, describes the different anticoagulant strategies, studies patient satisfaction with oral anticoagulation by using the ACTS questionnaire and identifies which aspects patients value as greater burdens and/or benefits of treatment.

In sum, patients recruited from Internal Medicine departments were older, more frequently women, with a higher functional dependence, a higher proportion of permanent AF, hypertension, mellitus diabetes, vascular disease, heart failure, chronic kidney disease or peripheral arterial disease than patients recruited from Neurology departments. The former also presented more and more severe comorbidities than the latter. Internal Medicine patients have been anticoagulated longer, and in a greater proportion with vitamin K antagonists (VKA) than patients seen at Neurology departments.

Patients receiving direct oral anticoagulants (DOAC) were more frequently hypertensive, had more frequently a history of previous stroke, had better renal function and showed higher scores on thrombotic scales and the Charlson Index than those receiving VKA.

Satisfaction and quality of life with anticoagulant treatment were higher in patients recruited from Neurology departments in terms of perception of treatment burden, health system care and quality of life, without statistically significant differences in perception of benefit, with respect to patients treated at Internal Medicine departments.

Satisfaction was higher in patients receiving DOAC in terms of perception of burden, benefit with treatment and satisfaction with it and with the health system, without significant differences in perceived quality of life than in patients treated with VKA. Patient satisfaction was independent of the type of DOAC they received. In patients receiving VKA, satisfaction with

treatment depended directly on the degree of time in the therapeutic range. Satisfaction with treatment and the healthcare system (in terms of SAT-Q) was higher in patients treated with DOAC, those treated at Internal Medicine departments and those with higher scores in the ACTS Load and Benefit questionnaires.

Among the variables assessing treatment burden, none was identified as causing greater concern to patients. The question with the highest score was related to general concerns with anticoagulation, followed by the appearance of occasional discomforts (performing regular checks at the doctor, planning treatment while traveling...) and the appearance of bruises. As for the questions about treatment benefits, all of them receive similar scores, and we could not discriminate any as significantly more important for the patient.

To conclude, the satisfaction of patients with AF receiving anticoagulant therapy, including the most fragile patients with multiple comorbidities, is better with DOAC.

INTRODUCCIÓN

1. Definición y epidemiología de la fibrilación auricular.

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una actividad auricular desordenada, sin ondas P en el electrocardiograma (ECG) de superficie. El registro del ECG muestra la activación auricular como una ondulación de la línea de base, de amplitud variable y con una frecuencia entre 350 y 600 latidos por minuto (lpm), seguida de una respuesta ventricular irregular¹.

Es una arritmia de gran relevancia clínica por ser la arritmia cardíaca sostenida más comúnmente diagnosticada en los adultos, con una prevalencia global en torno al 3%², presentándola a lo largo de su vida una de cada cuatro personas³. Su prevalencia aumenta con la edad⁴ de modo que el 1% de los pacientes con FA tiene menos de 60 años y más de un 12% tiene entre 75 y 84 años⁵, presentándose en más de un tercio de los pacientes mayores de 80 años^{6, 7}.

La FA además de ser más prevalente conforme aumenta la edad, también lo es conforme aumenta el número de comorbilidades presentes tales como insuficiencia cardíaca (ICC), hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial coronaria (EAC), valvulopatías, obesidad, diabetes mellitus (DM) o enfermedad renal crónica (ERC), entre otras.

2. Clasificación de la fibrilación auricular.

Existen múltiples clasificaciones de la FA (según la duración de la arritmia^{4, 8}, según los síntomas acompañantes⁹⁻¹², según el tipo clínico⁸...), si bien, a efectos prácticos de posibilidad de prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), se define como **FA no valvular** a aquella que aparece en ausencia de estenosis mitral reumática moderada-severa (que potencialmente requeriría intervención quirúrgica), prótesis valvular mecánica o biológica o reparación valvular mitral⁴. De cualquier modo, viendo que el término “FA no valvular” puede llevar a equívocos, la última guía de la EHRA (European Heart Rhythm Association)¹³ propone una categorización funcional denominada también EHRA (Evaluated Heartvalves, Rheumatic or Artificial) que clasifica la FA en dos grupos, dependiendo del anticoagulante oral (ACO) indicado.

- EHRA tipo 1: FA con enfermedad valvular subyacente con necesidad de tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K, incluyendo pacientes con estenosis mitral moderada-severa de origen reumático y con prótesis mecánicas.
- EHRA tipo 2: enfermedad valvular con necesidad de tratamiento antitrombótico por FA con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes orales de acción directa, donde se incluyen el resto de valvulopatías (estenosis o insuficiencias sobre válvulas nativas), reparaciones valvulares mitrales, prótesis valvulares biológicas y válvulas de colocación transaórtica (TAVI).

3. La fibrilación auricular como factor de riesgo para ictus.

Una de las complicaciones más temidas de la FA es el ictus, constituyendo su principal factor de riesgo tras la HTA. Todos los tipos de FA aumentan el riesgo de ictus, de tal modo que la FA no valvular lo aumenta hasta 5 veces y la FA en el seno de estenosis mitral hasta 20 veces¹⁴. Un 20-30% de los pacientes con ictus isquémico es diagnosticado de FA¹⁵⁻¹⁷. Además, el ictus asociado a la FA tiene una mayor mortalidad y produce en los supervivientes mayores secuelas y riesgo de recurrencias, ya que afecta a mayor cantidad de tejido cerebral y ocurre en pacientes de mayor edad¹⁸⁻²⁰.

La FA también se asocia de modo independiente a la mortalidad, aumentando la mortalidad por todas las causas hasta dos veces en mujeres y una vez y media en varones^{21,22}.

El tratamiento anticoagulante reduciría en gran medida la incidencia de ictus en estos pacientes^{23,24}.

4. Tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular.

El tratamiento médico de un paciente con FA se basa en tres pilares que son el control del ritmo, el control de la frecuencia cardíaca y el tratamiento antitrombótico.

El uso de terapia anticoagulante y del control del resto de factores de riesgo cardiovascular, hacen que se reduzca el riesgo de ictus asociado a la FA.

Las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) son muy claras en cuanto a la elección del tratamiento antitrombótico, poniendo en valor la individualización del mismo, teniendo en cuenta tanto el riesgo de ictus como el de sangrado, sin dejar a un lado las preferencias y valores del paciente⁴.

La indicación del tratamiento antitrombótico se realizará en base al riesgo trombótico del paciente valorado mediante las escalas CHADS₂ o CHA₂DS₂-VASc y no por el tipo de FA que padezca el paciente.

- Escala CHADS₂ (máximo de 6 puntos)²⁵: Tiene en cuenta la puntuación según varias condiciones:

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Insuficiencia cardiaca	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	1
Diabetes mellitus	1
Antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio o tromboembolia	2

Tabla 1: Escala CHADS₂

- Escala CHA₂DS₂-VASc (máximo de 9 puntos)^{26, 27}: Tiene en cuenta la puntuación en algunas condiciones más que la escala previa:

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Insuficiencia cardiaca/Disfunción ventrículo izquierdo	1
Hipertensión arterial	1
Edad ≥ 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Antecedente de ictus, accidente isquémico transitorio o tromboembolia	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Tabla 2: Escala CHA₂DS₂-VASc

Actualmente, la escala de riesgo trombótico más utilizada y con mayor grado de recomendación es la segunda, ya que discrimina mejor a los pacientes que puntuaban como bajo riesgo en la primera escala.

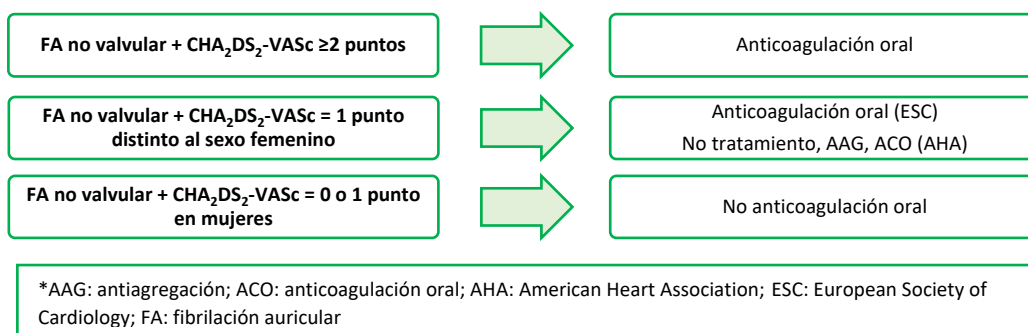


Figura 1: Indicaciones de anticoagulación oral

No sólo es importante conocer el riesgo trombótico del paciente, sino también conocer el riesgo hemorrágico que padece, sobre todo en los pacientes de menor riesgo trombótico. Éste se cuantifica mediante la escala HAS-BLED^{6, 28, 29} que puntúa varios elementos. Una puntuación mayor o igual a tres puntos indica un potencial alto riesgo de sangrado.

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Hipertensión arterial	1
Alteración en pruebas renales o hepáticas	1 o 2 (1 por cada una)
Antecedente de ictus	1
Antecedente de hemorragia	1
Labilidad en control del INR	1
Edad > 65 años	1
Consumo de fármacos o alcohol	1 o 2 (1 por cada uno)
*INR: International normalized ratio	

Tabla 3: Escala HAS-BLED

La European Society of Cardiology (ESC)⁸ recomienda la valoración de los pacientes con FA en términos de puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc y en HAS-BLED, pese a existir otras escalas de valoración del riesgo de sangrado, tales como HEMORR₂HAGES³⁰, ATRIA³¹ u ORBIT³².

Una puntualización importante que reseña la guía de la AHA, es la necesidad de reevaluar al paciente de modo periódico, planteándose la indicación y calidad de la anticoagulación que está recibiendo.

5. Tipos de tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular.

El tratamiento antitrombótico se basa en la utilización de anticoagulantes orales y dentro de ellos, las actuales guías como la de la ESC, recomienda los ACOD como primera opción, no recomendándose en la actualidad el tratamiento antiagregante, dada su menor eficacia y

similar riesgo de sangrado. Esta recomendación se basa en las evidencias que se desarrollan a continuación:

- Antiagregantes plaquetarios (AAG):
 - Aspirina (AAS). Ningún estudio ha demostrado beneficio de la aspirina sola en la prevención de ictus, salvo el estudio SPAF-1^{23, 33, 34}. Los antiagregantes se han comparado con placebo en diversos estudios. En prevención primaria²³, la aspirina se asocia a una reducción en la incidencia de ictus del 19% y una reducción absoluta del riesgo de 0.8% al año, con un NNT (número de pacientes necesarios a tratar) de 125. En prevención secundaria la aspirina se asocia con una reducción absoluta del riesgo del 2.5% al año, con un NNT de 40. Hay que reseñar que, de todos los estudios incluidos en los metaanálisis al respecto, sólo el SPAF-1 mostró resultados positivos a favor de la aspirina, siendo los resultados menos favorables en mayores 75 años, no previniendo ictus severos. No hay estudios con aspirina en población de bajo riesgo.
 - Clopidogrel. Valorado en el estudio ACTIVE-W³⁵ con aspirina frente a warfarina, demostró menor eficacia de la combinación de antiagregantes en pacientes con CHADS₂ de 2. En el estudio ACTIVE-A³⁶, se comparó la combinación de antiagregantes frente a aspirina sola, apreciando mayor eficacia de la combinación con mayor tasa de sangrado mayor. Ambos estudios demostraron que la warfarina es más eficaz que la combinación de antiagregantes en la prevención de ictus y éstos a su vez más eficaces que la aspirina sola. No se han realizado estudios de doble antiagregación frente a anticoagulantes orales de acción directa.

El estudio AVERROES³⁷, que comparaba la eficacia de aspirina frente a apixaban en la prevención de ictus, se finalizó prematuramente por la superioridad de apixaban sobre aspirina, con tasas de sangrado mayor similares con ambos tratamientos.

- Antagonistas de la vitamina K (AVK). En este grupo se incluyen la warfarina y el acenocumarol.

Producen una reducción del riesgo de ictus en dos tercios y de la mortalidad en un cuarto comparados con antiagregación o placebo²³. El NNT con warfarina para prevenir un ictus en un año es de 37 y de 12 en casos de prevención secundaria²³. Estos fármacos han demostrado en diversos estudios una mayor tasa de sangrado que placebo o antiagregación³⁸. Son fármacos pues, eficaces en la prevención de eventos tromboembólicos, si bien poseen algunas características que los hacen complejos de uso como son el estrecho rango terapéutico (debiendo mantener un INR entre 2 y 3 cuando no hay valvuloplastia asociada) o las interacciones con alimentos y fármacos, entre otras. De esta manera, sólo los pacientes que alcanzan un buen tiempo en rango terapéutico (TRT) se benefician de su eficacia con un buen perfil de seguridad. Escalas como la SAME-TT₂-R₂³⁹ pueden ser útiles para detectar aquellos pacientes que se beneficiarán más con estos tratamientos⁸. Actualmente son los únicos indicados en pacientes con FA que además posean valvulopatía mitral reumática o prótesis valvular mecánica.

- No antagonistas de la vitamina K. Aquí se engloban los anticoagulantes orales de acción directa o ACOD, que a su vez se dividen en dos grupos: un inhibidor directo de la trombina (dabigatrán) y tres inhibidores del factor Xa de la coagulación (apixabán, edoxabán y rivaroxabán). Estos fármacos tienen un efecto predecible, una dosificación fija, menos interacciones que los AVK, igual eficacia que éstos y además no precisan de monitorización para controlar su efecto. El primero en aprobarse fue dabigatrán y le siguieron, por orden, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Sus principales características se exponen en la tabla siguiente:

	DABIGATRÁN	APIXABÁN	EDOXABÁN	RIVAROXABÁN
ESTUDIO (comparación frente a warfarina)	RE-LY ⁴⁰	ARISTOTLE ⁴¹	ENGAGE AF-TIMI 48 ⁴²	ROCKET-AF ⁴³
PACIENTES (N)	18113	18201	21105	14264
EFICACIA Y SEGURIDAD FRENTE A WARFARINA	Dosis 150 mg/12h: <ACV/TE/mort CV = sangrado mayor, > sangrado GI < ACVh/ HIC Dosis 110 mg/12h: = ACV y TE < sangrado mayor < ACVh/ HIC	< ACV/TE/mort todas las causas < sangrado mayor < sangrado GI < ACVh/ HIC	Dosis 60 mg/24h: <ACV/TE/mort CV (PP) < sangrado mayor > sangrado GI < HIC Dosis 30 mg/24h: = ACV/TE <mort CV << sangrado mayor < sangrado GI < HIC	= ACV/TE (ITT) < ACV/TE (PP) = mort y sangrado mayor > sangrado GI < ACVh/HIC
VIDA MEDIA	12-14 h	8-15 h	9-11 h	5-13 h
ELIMINACIÓN	80% renal	27% renal	50% renal	66% hepática 33% renal
DOSIS	150 mg/12h	5 mg/12 h	60 mg/24h	20 mg/24h
AJUSTE DE DOSIS	110 mg/12h: ≥ 80 años HASBLED ≥3 CrCl 30-45 mL/min Verapamilo	2.5 mg/12h: ≥80 años ≤ 60 kg Cr ≥ 1.5 mg/dL CrCl 15-29 mL/min	30 mg/24h: ClCr 15-45 mL/min ≤ 60 kg Ketoconazol Eritromicina Ciclosporina Dronedarona	15 mg/24h: CrCl 15-49 mL/min CrCl > 50 mL/min y: Amiodarona Dronedarona Verapamilo Macrólidos
* ACV: accidente cerebrovascular; ACVh: accidente cerebrovascular hemorrágico; Cr: creatinina; CrCl: aclaramiento de creatinina; GI: gastrointestinal; HIC: hemorragia intracraneal; ITT: análisis por intención de tratar; mort: mortalidad; mort CV: mortalidad cardiovascular; TE: tromboembolia; PP: análisis por protocolo				

Tabla 4: Principales características de los anticoagulantes orales de acción directa

6. Intervencionismo y tratamiento quirúrgico de la fibrilación auricular.

En algunos casos seleccionados, se pueden aplicar distintas técnicas quirúrgicas o intervencionistas, tales como la ablación del nodo aurículo-ventricular (NAV) con colocación de marcapasos, la ablación de la FA con catéter a nivel de las venas pulmonares y aurícula izquierda y el cierre de la orejuela izquierda.

7. Elección del tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular.

Cuando se decide el inicio del tratamiento antitrombótico se deben tener en cuenta una serie de aspectos como son:

- Las características clínicas del paciente
- El beneficio aportado por las diferencias antitrombóticas
- El coste del tratamiento
- Las preferencias y el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida del paciente

7.1. Características clínicas del paciente.

Es fundamental conocer las características del paciente, así como sus comorbilidades con el fin de elegir de forma individualizada el mejor tratamiento para cada caso concreto.

Comorbilidades como la presencia de valvulopatías, enfermedad renal o hepática, ictus previo, deterioro cognitivo, así como los tratamientos concomitantes, son aspectos a tener en cuenta.

7.2. Beneficio aportado por las diferencias antitrombóticas.

Parece acertado decir que, si no se tienen en cuenta los costes del tratamiento, la anticoagulación con los ACOD sería ventajosa en todos los escenarios, salvo en los casos de deterioros severos de la función renal y en pacientes portadores de válvulas cardíacas mecánicas o con estenosis mitral significativa, ya que estos pacientes se incluyeron de modo marginal en los ensayos pivotaes⁴⁰⁻⁴⁵. Posteriormente, se realizaron estudios de ACOD en portadores de valvuloplastia metálica con malos resultados para los ACOD (el estudio RE-ALIGN incluyó pacientes con valvuloplastia mecánica en posición aórtica o mitral, en tratamiento con warfarina frente a dabigatrán, y se detuvo de modo precoz ya que los pacientes en tratamiento con dabigatrán presentaban un riesgo inaceptable de tromboembolismo y sangrado^{46, 47}), si bien no se han ensayado en portadores de prótesis biológicas (salvo algún resultado marginal con apixabán y edoxabán, sugiriendo que ambos fármacos serían alternativas equiparables a warfarina).

Asimismo, las embarazadas, niños, mujeres en época de lactancia, pacientes con FA por causas reversibles (como pacientes con hipertensión grave con PAS > 180 mmHg y PAD > 100 mmHg) tampoco se incluyeron en los pivotaes⁴. En estos escenarios concretos, el manejo antitrombótico se debería realizar con antagonistas de la vitamina K.

	FUNCIÓN RENAL (CrCl)				ACTITUD TERAPÉUTICA
	DIÁLISIS	<15 mL/min	15-30 mL/min	31-50 mL/min	
CHA2DS2-VASc ≥ 2 en varones ≥ 3 en mujeres	X	X			AVK APIXABÁN
SIN EM MOD/SEV O VALVULOPLASTIA MECÁNICA			X	X	ACOD DOSIS REDUCIDAS**
** Cr > 1.5 mg/dL: APIXABÁN 2.5 mg/12h; CrCl 15-30 mg/mL: DABIGATRÁN 110 mg/12h; CrCl ≤ 50 mL/min: RIVAROXABÁN 15 mg/24h; CrCl 15-50 mL/min: EDOXABÁN 30 mg/24h *AVK: antagonistas de la vitamina K; ACO: anticoagulantes orales; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; Cr: Creatinina; CrCl: aclaramiento de creatinina; EM: estenosis mitral; MOD/SEV: moderada/severa.					

Tabla 5: Indicaciones de anticoagulación oral según función renal^{44, 48}

7.3. Coste del tratamiento.

A la hora de prescribir un tratamiento anticoagulante no se puede obviar la cuestión del coste, sobre todo en nuestro entorno autonómico donde el Informe de Posicionamiento Terapéutico del Ministerio de Sanidad⁴⁹ es restrictivo en cuanto a escenarios de financiación.

La warfarina y el acenocumarol tienen un menor coste que los ACOD, si bien limitaciones como la interferencia con determinados alimentos, su estrecho rango terapéutico, la necesidad de controles de parámetros de la anticoagulación, entre otros, hacen que, a veces, los inconvenientes superen la ventaja que aporta su bajo coste, pudiendo incidir sobre la calidad de vida del paciente.

Los ACOD, por su parte, siendo igual de eficaces que warfarina y con seguridad demostrada, no precisan de controles de coagulación porque su efecto es predecible, ni presentan restricciones dietéticas con menos interacciones farmacológicas, lo que les hace en este sentido ventajosos frente a warfarina, si bien su elevado coste en ocasiones es un impedimento para su utilización. Además, los ACOD tienen un inicio y cese de acción rápidos lo que hace que no sea necesaria la terapia puente con anticoagulantes parenterales al inicio ni en situaciones de riesgo (como una intervención quirúrgica o procedimientos invasivos), lo que también incide en reducciones de coste del tratamiento.

Son muchos los estudios de coste-efectividad realizados en este sentido, con distintos planteamientos: comparaciones entre ACOD y AVK, de ACOD entre sí, entre ACOD y antiagregantes...

En el estudio de Harrington⁵⁰, que estudió dicho aspecto en warfarina y tres de los ACOD, warfarina fue el fármaco de menor coste, seguido por rivaroxabán, dabigatrán y por último apixabán. La dosis de 5 mg de apixabán, la de 150 mg de dabigatrán y la de 20 mg de rivaroxabán fueron alternativas coste-efectivas a warfarina para la prevención de ictus en pacientes con FANV, mayores de 70 años y con una puntuación de CHADS₂ por encima de 1 punto. Apixabán 5 mg fue el ACOD más coste-efectivo de los tres. De cualquier modo, concluyó también que este parámetro en los ACOD dependía de la fijación de precios en Estados Unidos y de los eventos neurológicos asociados a la dosis de 20 mg de rivaroxabán.

En el meta-análisis de López-López⁵¹, que analizó 23 ensayos randomizados incluyendo estudios con todos los ACOD, se apreció cómo dabigatrán de 150 mg dos veces al día tuvo los menores costes totales de por vida, seguido por 5 mg de apixabán dos veces al día, edoxabán 60 mg diarios, warfarina y rivaroxabán de 20 mg diarios. Apixabán 5 mg dos veces al día mostró el mayor valor de años ajustados por calidad, seguido de rivaroxabán 20 mg diarios, dabigatrán 150 mg dos veces al día, edoxabán 60 mg diarios y warfarina aunque, de cualquier modo, todos los ACOD tuvieron un mayor beneficio neto comparados con warfarina. También en este estudio se apreció cómo apixabán 5 mg dos veces al día se perfilaba como el más coste-efectivo.

Además, el estudio de Sterne⁵² añadió que los ACOD presentaban ventajas sobre warfarina en pacientes con FA, sin encontrar evidencia consistente que abogara por reemplazar warfarina o heparinas de bajo peso molecular en prevención primaria, tratamiento o prevención secundaria de ETEV.

El estudio de García-Peña⁵³, realizado en Colombia, realizó un análisis de coste-efectividad con los ACOD comercializados en el país en ese momento (apixabán, dabigatrán, rivaroxabán), analizando los costes médicos directos, y se apreció que rivaroxabán y dabigatrán eran las únicas estrategias costo-efectivas a 10 años y para toda la vida.

Son varios los estudios que analizaron dabigatrán frente a warfarina, demostrando mayor costo-efectividad del ACOD frente al AVK^{54, 55}. Del mismo modo, apixabán se analizó en múltiples estudios⁵⁶⁻⁵⁹ y en diferentes países, concluyendo que éste, frente a antagonistas de la vitamina K, antiagregantes, dabigatrán, rivaroxabán y edoxabán era más costo-efectivo para la prevención de ictus en pacientes con FANV.

Pese a todos estos estudios, que establecen una mayor costo-efectividad para los ACOD frente a AVK, podemos encontrar otros⁶⁰ que abordan este problema con espíritu crítico, abogando por la realización de estudios independientes de la industria farmacéutica, ya que obtienen resultados no tan prometedores en términos económicos para los ACOD.

7.4. Preferencias del paciente e impacto sobre la calidad de vida.

Con la llegada de los ACOD es preciso plantear las distintas opciones de tratamiento, sus ventajas e inconvenientes y discutirlos con el paciente. Uno de los aspectos fundamentales por los que un paciente puede optar por una u otra modalidad de tratamiento es su impacto en la calidad de vida.

Generalmente, si el paciente ya está recibiendo antagonistas de la vitamina K, la tolerancia está siendo buena y el TRT también, sin eventos adversos y con una buena satisfacción por parte del paciente, la tendencia es a mantener el fármaco.

Sin duda, el paciente debe ser la piedra angular de la toma de decisiones en cuanto al tratamiento de la FA, ya que es un tratamiento crónico, que implica muchas limitaciones dietéticas, farmacológicas... y que conlleva la asunción de una serie de riesgos y precauciones, sin que produzca un beneficio sintomático que ayude a la adherencia terapéutica, ya que los beneficios son a largo plazo y en la prevención de complicaciones futuras.

8. Valoración de la satisfacción con el tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular.

La satisfacción con el tratamiento anticoagulante puede ser un determinante muy importante de la adherencia al tratamiento, así como de la calidad de vida del paciente. Por ello, es importante conocer la satisfacción percibida por el paciente al recibir dicho tratamiento.

La satisfacción toma especial relevancia en los tratamientos crónicos, donde el beneficio no es inmediatamente percibido por el paciente, de modo que la adherencia cobra una mayor importancia si cabe. No hay duda de que la adherencia será mejor cuanto más satisfecho esté el paciente con el tratamiento que reciba.

8.1. Concepto de satisfacción.

Alguna de las definiciones que aporta la Real Academia Española de la Lengua es la de “razón, acción o modo con que se sosiega y responde enteramente a una queja, sentimiento o razón contraria” o “cumplimiento del deseo o del gusto”.

Cuando se trata este concepto asociado al uso de tratamientos en Medicina, hace referencia a la evaluación por parte del paciente acerca del proceso de administración del tratamiento y sus resultados relacionados⁶¹.

Tal y como expone Villar López⁶², evaluar la satisfacción con el tratamiento permite conocer aquellos aspectos relacionados con el tratamiento que preocupan más al paciente, ayudar a diferenciar distintos tratamientos para una misma enfermedad (por ejemplo, cuando la eficacia y el coste son similares) y aumentar la adherencia.

La satisfacción se relaciona con otras variables centradas en el paciente del modo que se expone en la figura 2, tales como las características demográficas, sus preferencias personales, el estado de la enfermedad, la relación médico-paciente, las expectativas del paciente y la historia de la enfermedad, siendo el factor más importante el propio tratamiento⁶².

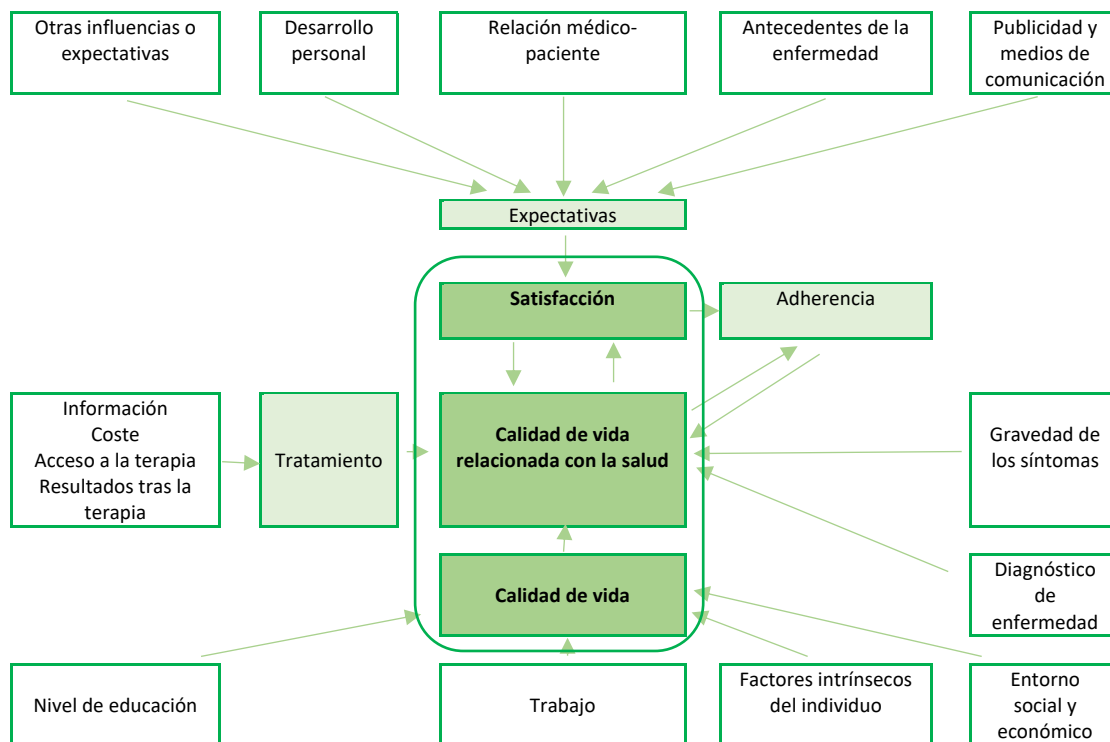


Figura 2. Relación entre la satisfacción con el tratamiento y otras variables centradas en el paciente (tomada y modificada de Villar López⁶²)

8.2. Instrumentos para medir la satisfacción.

Existen múltiples escalas de valoración de satisfacción y calidad de vida percibida por los pacientes que padecen enfermedades crónicas y/o que reciben tratamientos crónicos. Estas escalas han sido ampliamente utilizadas en estudios con diferentes tratamientos, entre ellos los anticoagulantes orales.

Entre las escalas que valoran satisfacción con tratamientos encontramos, entre otras:

- ACTS (Anti-Clot Treatment Scale)⁶³: Cuestionario que mide la carga y el beneficio percibido por los pacientes anticoagulados con anticoagulantes orales. Compuesto por 17 preguntas que gradúan las respuestas entre 1 punto (nada) y 5 (muchísimo). Utilizada en diversos estudios observacionales en pacientes anticoagulados, sin estar validado en nuestro país ni tampoco para valoración de pacientes con FA, hasta la realización del estudio ALADIN.

- TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)⁶⁴: Instrumento de medida de la satisfacción con la medicación. Validada en pacientes con diversas enfermedades crónicas. Explora diversas áreas como los efectos secundarios, conveniencia, efectividad, impacto en la vida diaria, tolerabilidad del tratamiento...
- BMQ (Beliefs about Medicines Questionnaire)⁶⁵: Método para valorar las representaciones cognitivas de la medicación. Comprende dos secciones, una específica que valora las representaciones cognitivas de la medicación prescrita para uso personal y otra, general, que valora creencias acerca de las medicaciones en general.
- IPQ-R (Revised Illness Perceptions Questionnaire)⁶⁶: Cuestionario IPQ revisado, utilizado como medida cuantitativa de cinco representaciones de la enfermedad, que incluye escalas adicionales de percepción temporal cíclica, coherencia y representaciones emocionales.
- EQ-5D (EuroQol-5 dimensions)^{67, 68}: Instrumento no específico de enfermedad para describir y evaluar la calidad de vida relacionada con la misma. Validado en FA y anticoagulación.
- PACT-Q2⁶⁹: Cuestionario que evalúa las necesidades de los pacientes y la percepción con el tratamiento anticoagulante. Desarrollado en población francesa, alemana e inglesa (aunque validado no sólo en estas tres lenguas), en pacientes con FA o ETEV. Cubre tres áreas de interés: tratamiento, enfermedad y sus complicaciones e información acerca de la enfermedad y del tratamiento anticoagulante.
- PSS (Perceived Stress Scale)⁷⁰: Escala que evalúa el estrés que generan algunas situaciones de salud. Desarrollada en población que afronta el cese tabáquico
- DASS (Duke Anticoagulation Satisfaction Scale)⁷¹: Escala para evaluación del impacto negativo (limitaciones, molestias y cargas) y positivo (confianza, seguridades y satisfacción) de la anticoagulación. Valora calidad de vida genérica y satisfacción con el cuidado médico.

- MMAS-8 (8-item Morisky Medication Adherence Scale)⁷²: Test utilizado para examinar propiedades psicométricas, sobre todo adherencia, en pacientes con hipertensión arterial.
- SAT-Q (Self-Assessment of Treatment Questionnaire)⁷³: Instrumento realizado en pacientes en ámbito de Atención Primaria en Asturias con enfermedades crónicas para valorar la satisfacción general con el tratamiento, efectos adversos, olvidos, efectividad, conveniencia y atención sanitaria.
- AF-QoL⁷⁴: Cuestionario sobre calidad de vida en pacientes con FA, valorando tres áreas como la psicológica, física y sexual.

Dos conceptos con los que trabajan muchas de estas escalas son los de carga y beneficio, entendiendo como carga el peso negativo que soporta el paciente en relación con el tratamiento que está recibiendo, con la propia enfermedad o incluso el sistema sanitario, y como beneficio los aspectos positivos que percibe con el tratamiento o el sistema sanitario.

8.3. Estudios que valoran la satisfacción.

Son muchos los estudios que han explorado la satisfacción con el tratamiento anticoagulante (Tabla 6).

8.3.1. Estudios con AVK.

Antes de la introducción de los ACOD, el estudio EUPS-AF⁷⁵, que analizó la satisfacción de los pacientes con FA para detectar áreas de mejora, reveló la existencia de diferencias en el manejo de dicha patología entre países participantes pese a existir guías europeas para tal fin. La satisfacción de los pacientes se veía condicionada por múltiples factores, tales como la cercanía geográfica a los sistemas de salud, la coordinación de los diferentes niveles de asistencia, la cultura... y el país en el que vivían.

Se han realizado estudios con AVK⁷⁶ que demostraron que los pacientes mejor controlados, con mayor TRT, eran aquéllos que llevaban más tiempo tomando AVK, los que estaban anticoagulados por enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) y no por FA y los que aceptaban su enfermedad y tratamiento, dependiendo la satisfacción del

control de INR. Los pacientes anticoagulados con AVK tenían tasas de abandono del tratamiento que llegaban a más del 25%⁷⁷ y un porcentaje importante tenía malos controles de INR (más del 70% tienen TRT por debajo del 60%). La satisfacción de los pacientes anticoagulados con AVK por FA, en líneas generales, suele ser baja y menor que en otras enfermedades crónicas tales como HTA, cardiopatía isquémica (CI) o epilepsia. La insatisfacción se centra sobre todo en las restricciones dietéticas y de ingesta de alcohol, las visitas frecuentes al hospital para los controles y los sangrados. Asimismo, se ha demostrado cómo la satisfacción con AVK sigue un patrón progresivo, de modo que el paciente se va adaptando al tratamiento con el tiempo, mientras que con ACOD, la satisfacción se mantiene constante en el tiempo⁷⁸.

Cuando se inició la comercialización de los ACOD, el estudio PREFER⁷⁹, que analizó los factores relacionados con el paciente que influyen en la toma de decisiones de cambio de un antagonista de la vitamina K a un ACOD, concluyó que se cambiaba a tratamiento con ACOD a aquellos pacientes de menor riesgo trombótico, siendo los factores que motivaban dicho cambio los sangrados, la insatisfacción con la anticoagulación, los problemas de movilidad y la ansiedad o depresión.

8.3.2. Estudios con ACOD.

Hay diversos estudios que muestran que la satisfacción con los ACOD es superior a la percibida con la toma de AVK⁸⁰⁻⁸³ sobre todo en las cuestiones de carga⁸⁴, que evalúan el peso negativo que el paciente percibe con el tratamiento.

Hay que destacar el estudio AGAIN⁷ que analizó la satisfacción mediante la herramienta ACTS en casi 700 pacientes que recibían apixabán, cambiados desde warfarina, apreciando una disminución de la carga con apixabán, sin aumento del beneficio. Los que apreciaban más satisfacción con el ACOD tenían un mayor riesgo trombótico, más historia previa de ictus, consumían menos antiagregantes (AAG) y anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y mejoraban más su satisfacción aquellos pacientes de 70 años o más, con puntuaciones basales de ACTS de carga menores.

Estudios previos^{85, 86} ya habían encontrado que gran parte de los varones mayores de 70 años, preferían el cambio de warfarina a ACOD, aun estando satisfechos con warfarina.

Otro estudio similar, aunque de menor tamaño muestral, es el estudio PSYCHO⁸⁷ realizado en pacientes que tomaban AVK comparados con los que tomaban ACOD, demostrando que estos últimos presentaban mayor satisfacción psicológica, con menor carga percibida y mayor percepción de beneficios. Incluso el estrés medido por PSS era menor en el grupo tratado con ACOD.

ESTUDIO (ref)	HERRAMIENTA	POBLACIÓN	LUGAR	FECHA	CARACTERÍSTICAS	RESULTADOS
BAKHAI A ET AL ⁷⁵	Entrevista telefónica	1507 FA (300 por país). Multicéntrico. 49.8% varones. Edad media 70 años	EUPS-AF (Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido)	1 May'11 – 18 Jul'11	Explorar áreas de mejora con AVK antes de los ACOD	Diferente manejo de FA entre países. Satisfacción influida por muchos factores
BARTOLI-ABDOU ET AL ⁷⁶	IPQR, BMQ, ACTS	525 FA/ETEV con AVK. Consultas externas. 56-74% varones. Edad media 53-78 años	LONDRES	Sept'14 – Oct'16	Creencias sobre la enfermedad, tratamiento y satisfacción	> TRT en los que tomaban AVK hace más tiempo. Mejor control de INR los que tenían ETEV
OH S ET AL ⁷⁷	TSQM	877 FA. Cardiología. 60% varones. Edad media 67 años	COREA	Abr'13- Mar'14	Anticoagulados con AVK	25.5% abandono. 73% TRT < 60%. Baja satisfacción por restricción dietética, controles de INR, sangrados
DE CATERINA R ET AL ⁷⁹	EQ5D5L, PACT-Q2	3777 FA. 42% consultas externas, 53% hospital, 89% cardiología. 2102 AVK estable. 213 cambio de AVK a ACOD. 61-65% varones. Edad media 72 años	PREFER 7 países Oeste Europa	2012 1 año de seguimiento	Cambio AVK a ACOD por factores relacionados con el paciente	Los que cambiaban: <HTA y disfunción valvular, < AAG, < AINES, < CHA ₂ DS ₂ -VASC, > sangrados, > insatisfacción con AVK, < movilidad > ansiedad y depresión
BENZIMRA M ET AL ⁸⁰	EQ5D, PACT-Q2, MMAS-8	200 FA. Consultas externas. 59% varones. Edad media 74 años	PARÍS	Jun'13 – Nov'15	4 grupos: ACOD -> AVK (9p). AVK. AVK -> ACOD. ACOD	Satisfacción alta en todos los grupos. Adherencia igual en todos los grupos. Cambio a ACOD por: conveniencia, fluctuaciones INR. Cambio a AVK por: stent coronario, efectos secundarios de ACOD y fallo renal grave
HANON O ET AL ⁸¹	ACTS	405 FA. Cardiología hospitalaria y consultas. 63% varones. Edad media 75 años	FRANCIA	Abr'13- Jun'14	AVK que cambian a rivaroxabán	Mejora satisfacción al mes del cambio a rivaroxabán y persiste en 6 meses
DE LA FIGUERA M ET AL ⁸²	ACTS	790 FANV. Multicéntrico. Atención Primaria. 50.5% varones. Edad media 78.6 años. FA diagnosticada hace 5 años de media	ESPAÑA	May'15 – Dic'15	ACOD (previamente AVK)	Alta satisfacción en ACTS y alto cumplimiento
COLEMAN CI ET AL ⁸³	ACTS	1291 FANV. Internacional. 64% varones. Edad media 71 años	Registro XANTUS	Jun'12 – Dic'13	Rivaroxabán (previamente AVK)	Tras tres meses de rivaroxabán la carga y beneficio mejoraron
OKUMURA Y ET AL ⁸⁴	ACTS, TSQM II	654 FA ACOD y 821 FA WARF. Multicéntrico. Hospitalares, clínicas privadas, centros cardiovasculares. 76-79% varones. Edad media 71.7 años	Registro SAKURA FA	Sept'13 – Dic'15	Comparación ambos grupos	No diferencias en conveniencia, efectividad, efectos adversos, satisfacción ni beneficio. ACTS carga mejor en ACOD.
FUMAGALLI S ET AL ⁸⁷	ACTS, PSS, HRQL, EQ5D3L, EQVAS, HADS	30 FA. 60-73% varones. Edad media 79-84 años	ITALIA	Jul'13 – Sept'13	15 ACOD + 15 AVK	ACOD: > satisfacción, < carga, > beneficio, < estrés medido por PSS
KORETSUNE Y ET AL ⁸⁸	ACTS	697 FA. Multicéntrico. 62.1% varones. Edad media 76 años. 7 años de media en FA. 6 años de media con ACO	JAPÓN	Sept'15 – Oct'16	Cambio de warfarina a apixabán. Formulario antes y 12 semanas después del cambio	= Beneficios. < carga con apixabán (restricción dietética)
DE QUEIROZ ALMEIDA ET AL ⁸⁹	DASS, SF36	72 FA + valvuloplastia mecánica. Consultas externas. 37.5% varones. Rango de edad 22-87 años	HU BAHÍA	Jul'09- Sept'10		< calidad de vida si hemorragia previa, comorbilidades, interacciones farmacológicas, < nivel educacional, > juventud (SF 36). Percepción más positiva en DASS si tto de más de un año y < nivel educacional

* AAG: antiagregantes; ACO: anticoagulantes orales de acción directa; ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; AINES: antiinflamatorios no esteroideos; AVK: antagonistas de la vitamina K; BMQ: Beliefs about Medicines Questionnaire; DASS: Duke Anticoagulation Satisfaction Scale; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; EQ-5D-3L: versión de 3 niveles de EQ5D; EQ-5D-5L: versión de cinco niveles de EQ-5D; EQ-VAS: EuroQol-visual analogue scales; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; FA: fibrilación auricular; FANV: fibrilación auricular no valvular; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; HRQL: Health Related Quality of Life; HTA: hipertensión arterial; INR: international normalized ratio; IPQR: Revised Illness Perceptions Questionnaire; MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; PACT-Q2: PSS: Perceived Stress Scale; ref: referencia; SF36: Medical Outcomes Study SF-36 Health Survey); TRT: tiempo en rango terapéutico; TSQM: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; TSQM-II: Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication; tto: tratamiento; WARF: warfarina

Tabla 6: Principales estudios sobre satisfacción con tratamiento anticoagulante

JUSTIFICACIÓN

Una de las limitaciones de los cuestionarios que evalúan satisfacción y calidad de vida de los pacientes es la necesidad de validarlos en poblaciones especiales con unas características sociosanitarias particulares y unos aspectos culturales propios.

Adicionalmente, los estudios que evalúan satisfacción con el tratamiento anticoagulante, han sido realizados fundamentalmente en poblaciones muy definidas como son pacientes atendidos en Atención Primaria o en Cardiología, no representativos de los pacientes que se atienden en los hospitales por los internistas o neurólogos. En estos casos, los pacientes son ancianos, pluripatológicos y, en el caso concreto de los atendidos por neurólogos, que ya han sufrido un ictus previo.

La escala ACTS (Anti-Clot Treatment Scale) es un instrumento que permite valorar la satisfacción con el tratamiento anticoagulante oral en términos de carga y beneficio con el mismo. Durante mucho tiempo fue utilizada en estudios observacionales en pacientes anticoagulados, pero no se había validado en población española con FA.

El estudio ALADIN (vALidación del cuestionario ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en consultas de medicina interna y Neurología de España) tenía como objetivo primario validar dicho cuestionario en pacientes con FA que reciben anticoagulación y que son atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología en España⁹⁰.

La disponibilidad de una herramienta validada permite comparar el grado de satisfacción entre diferentes poblaciones en las que se valida, así como profundizar en los distintos componentes de la carga y beneficio, según las características de los pacientes. Además, permite identificar aquellos aspectos que puedan ser corregidos, mejorando la calidad asistencial del proceso de la FA.

La importancia añadida del proyecto es la de aportar información fundamental de la satisfacción de una población, con frecuencia no representada en los estudios pivotaes ni en los estudios realizados en Atención Primaria o Cardiología, pero sí muy prevalente en nuestra práctica clínica diaria, ya que son pacientes con mayor riesgo trombótico, mayor

pluripatología, mayor edad y que reciben con mayor frecuencia la anticoagulación en prevención secundaria, aspectos todos ellos por los que reciben atención hospitalaria. El estudio de estos aspectos es la justificación del actual trabajo.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de trabajo fue que los pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con anticoagulantes orales de acción directa estarían más satisfechos con el tratamiento anticoagulante que los tratados con antagonistas de la vitamina K.

El objetivo primario de nuestro trabajo fue evaluar y comparar la satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular participantes en el registro ALADIN, atendidos de modo ambulatorio en consultas de Medicina Interna y Neurología tratados con anticoagulantes orales de acción directa o con antagonistas de la vitamina K.

Como objetivos secundarios se definieron:

1. Describir y comparar las características de los pacientes con FA no valvular atendidos de forma ambulatoria en consultas de Medicina Interna y Neurología a nivel nacional.
2. Describir y comparar las estrategias anticoagulantes y las características de los pacientes según la estrategia utilizada, en los pacientes con FA no valvular atendidos de forma ambulatoria en consultas de Medicina Interna y Neurología a nivel nacional.
3. Identificar los aspectos que los pacientes valoran como mayor carga y como mayor beneficio con el tratamiento anticoagulante oral.

PACIENTES Y MÉTODOS

La **población estudiada** correspondió a la del estudio ALADIN⁹⁰. Se trató de un estudio observacional y transversal en el que participaron 1337 pacientes de 63 servicios de Neurología y 41 de Medicina Interna de 74 centros de España.

Los pacientes se incluyeron de modo consecutivo con los siguientes **criterios de inclusión**: edad mayor o igual a 18 años, diagnóstico de FA no valvular^{26, 49}, atención ambulatoria en consultas de Medicina Interna o Neurología de España, tratamiento estable con anticoagulantes orales durante un tiempo mayor o igual a 3 meses antes de la inclusión y que otorguen el consentimiento informado por escrito.

Los **criterios de exclusión** mantendrían fuera del estudio a los pacientes con estenosis mitral u otra valvulopatía que requiriera de tratamiento específico (colocación de prótesis o valvuloplastia), con cualquier trastorno que impidiera la correcta comprensión de la información para poder otorgar su consentimiento por no entender o poder responder los cuestionarios, pacientes hospitalizados y que estuvieran participando o lo hubieran hecho en los 6 meses previos a la inclusión en un ensayo clínico con ACOD o con esperanza de vida menor a seis meses.

La inclusión se llevó a cabo entre septiembre de 2014 y marzo de 2015 y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la inclusión y el estudio se realizó según las normas de buena práctica clínica.

El estudio se llevó a cabo en una sola visita que coincidía con una visita en el seguimiento regular del paciente, salvo una pequeña proporción de pacientes, a la que se emplazó a una segunda visita para repetir el test (para evaluar la fiabilidad test-retest). No se llevó a cabo ninguna intervención.

Se recogieron **variables** sociodemográficas (edad, sexo, peso, estado civil, ocupación), clínicas (comorbilidades, fecha de diagnóstico de FA y tipo de FA, tratamientos – tipo de anticoagulante oral, tiempo en rango terapéutico en los pacientes que toman AVK, otros tratamientos concomitantes-), analíticas, escalas de riesgo trombótico (CHADS₂²⁵, CHA₂DS₂-VASC^{26, 27}) y hemorrágico (HAS-BLED^{6, 26, 29}), índice de comorbilidad de Charlson⁹¹ y presencia

de pluripatología, definida como la presencia de al menos dos enfermedades crónicas sintomáticas con numerosas descompensaciones que impactan de modo negativo en la capacidad funcional y requieren de atención médica frecuente.

Para establecer el control de los pacientes anticoagulados con AVK en términos de ratio normalizado internacional (INR), se utilizaron el tiempo en rango terapéutico calculado mediante el método directo (porcentaje de tiempo con INR dentro del rango) y el método de Rosendaal⁹². Se consideró un adecuado control del INR cuando el tiempo en rango terapéutico (TRT) fue mayor o igual al 60% de acuerdo al método directo (calculado como el número de controles en rango terapéutico x 100/total de controles realizados en un año) y mayor o igual al 65% de acuerdo al método de Rosendaal²⁶. La polimedicación se definió como la utilización de 5 o más tratamientos.

Los pacientes cumplimentaron **tres cuestionarios** relacionados con satisfacción con el tratamiento anticoagulante y calidad de vida:

- **Cuestionario Anti-Clot Treatment Scale (ACTS)**^{63, 90} (ANEXO 1): mide la carga y el beneficio percibido por los pacientes anticoagulados con anticoagulantes orales. Hace referencia a las 4 últimas semanas antes de la inclusión y fue cumplimentado por todos los pacientes en la primera visita y por una pequeña muestra de pacientes en la visita retest.

Está compuesto por 17 cuestiones con respuesta tipo Likert con 5 alternativas entre 1 (nada) y 5 (muchísimo).

Hay 12 primeras cuestiones que exploran la carga que supone para el paciente la toma del tratamiento, una decimotercera que evalúa de manera general el impacto negativo que tiene la toma del tratamiento en su vida diaria, 3 más (14-16) que evalúan los beneficios percibidos por el paciente con el tratamiento y una última pregunta que evalúa el impacto positivo del tratamiento en la vida del paciente. La valoración de las diferentes cuestiones para los cálculos globales se hace en base al siguiente sistema: a mayor puntuación en las preguntas de carga, menor carga y por tanto mayor satisfacción (escala inversa de codificación de 12 a 60 puntos; se mantiene la codificación directa para la puntuación individual, no global) y en las preguntas de

beneficio, a mayor beneficio, mayor puntuación y por tanto mayor satisfacción (escala directa de 3 a 15 puntos). El cuestionario fue traducido en 2012.

- **Self-Assessment of Treatment Questionnaire (SAT-Q)**⁷³ (ANEXO 2): compuesto por 18 preguntas con respuesta tipo Likert con 5 alternativas de respuesta relativas a la satisfacción con el tratamiento farmacológico y con la atención en el sistema sanitario. A mayor puntuación en la puntuación general, mayor satisfacción, en escala de 0 a 100 puntos.
- **Cuestionario Euro-Qol-5 dimensions (EQ-5D)**⁶⁷ (ANEXO 3): instrumento genérico de medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Proporciona un perfil descriptivo de la calidad de vida del individuo, un valor de la calidad de vida global del individuo y una escala visual analógica de 0 a 100 (0, peor estado y 100, mejor estado de salud posibles).

Tanto el cuestionario SAT-Q como el EQ-5D han sido validados para su uso en español.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo donde las variables cuantitativas se expresaron con medidas de tendencia central y de dispersión (media y desviación estándar) y las cualitativas con números absolutos (n) y frecuencias relativas (%). El test del Kolmogorov-Smirnov se usó para estudiar la normalidad de la distribución. En el análisis bivariable de dos medias, se utilizó un test paramétrico (t test) o no paramétrico (test de Mann-Whitney). Dependiendo del tamaño de la muestra, los porcentajes se compararon mediante el test de Chi-cuadrado o de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar aquellas variables asociadas con la satisfacción, calidad de vida y percepción de carga y beneficio de la anticoagulación. Las variables independientes incluidas en la regresión logística fueron ACTS-carga, ACTS-beneficio, servicio, tipo de ACO, edad, sexo, CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, HAS-BLED, índice de comorbilidad de Charlson, polimedicación, función renal e historia de ictus. Para realizar dicho análisis SAT-Q se convirtió en variable categórica del tipo “sí satisfecho: percentil mayor o igual a 75” o “no satisfecho: percentil menor de 75”. Se realizó un análisis de propensión en el análisis multivariable para minimizar los potenciales sesgos de selección.

La significación estadística se estableció en $p < 0.05$ y el análisis estadístico se llevó a cabo utilizando SPSS para Windows.

RESULTADOS

1. Distribución y características de la población por Servicios.

La población del estudio ALADIN comprendió 1337 pacientes, de los cuales 865 (64.7%) eran atendidos en Neurología y 472 (35.3%) en Medicina Interna.

En cuanto a las características clínicas de los pacientes, globalmente, la edad media era de 75.6 ± 8.9 años, el 55.8% era varón, el 71% era autónomo, el 87% vivía acompañado y el 80% estaba jubilado⁹³.

Respecto al tipo de FA que padecían los pacientes, un 23.5% presentaba FA paroxística, un 6.2% persistente y un 70.3% permanente, siendo más común este último tipo de FA en los pacientes atendidos en Medicina Interna.

El índice de comorbilidad de Charlson era de 2 ± 1.6 (el 27.8% de los pacientes presentaba una elevada comorbilidad, con 3 o más puntos en dicho índice), siendo el 38.9% de los sujetos pluripatológicos. En comparación con los sujetos atendidos en Neurología, los atendidos en Medicina Interna eran mayores, tenían con mayor frecuencia hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y enfermedad arterial periférica. En cambio, los pacientes atendidos en Neurología tenían con mayor frecuencia antecedentes de ictus isquémico previo, siendo el 83.8% de origen cardioembólico (las características generales de la muestra incluida son las reseñadas en la tabla 7)⁹³.

Las puntuaciones medias del riesgo trombótico en la muestra general fueron: CHADS₂ de 3.2 ± 1.3 y CHA₂DS₂-VASc de 4.8 ± 1.5 . La puntuación media de HAS-BLED fue de 2 ± 0.9 ⁹³.

		NEUROLOGÍA 865 (64.7)	MED. INTERNA 472 (35.3)	p
DATOS SOCIO- DEMOGRÁFICOS	Edad (años)	74.3 ± 9.0	78.1 ± 8.3	<0.001
	Sexo (varón)	503 (58.7)	235 (50.4)	0.01
	Nivel de dependencia			
	Autónomo	625 (72.8)	319 (67.7)	
	Dependencia parcial	199 (23.2)	133 (28.2)	
	Dependencia total	34 (4.0)	19 (4.0)	0.003
FACTORES DE RIESGO VASCULAR	Tipo de FA			
	Paroxística	249 (29.0)	63 (13.4)	
	Persistente	62 (7.2)	21 (4.5)	
	Permanente	548 (63.8)	387 (82.2)	<0.001
	Hipertensión	699 (82.3)	424 (90.8)	<0.001
	Diabetes	222 (26.9)	196 (42.8)	<0.001
	Ictus isquémico	712 (83.0)	91 (19.7)	<0.001
	AIT	113 (16.0)	26 (29.2)	
	Infarto cerebral	584 (83.7)	61 (67.4)	0.02
	Desconocido	2 (0.3)	3 (3.4)	
	Enfermedad vascular ^a	148 (18.1)	100 (22.2)	0.04
	Cardiopatía isquémica	128 (15.3)	74 (16.3)	NS
	Insuficiencia cardíaca	89 (10.9)	241 (51.6)	<0.001
RIESGO TE y HEMORRÁGICO	eFG ^b	67.4 ± 18.7	59.6 ± 20.1	<0.001
	≤30	18 (1.1)	29 (5.8)	0.04
	31-59	190 (23.1)	187 (41.3)	
	≥60	624 (75.8)	244 (52.9)	
	Arteriopatía periférica	55 (6.6)	48 (10.5)	0.01
COMORBILIDAD/ PLURIPATOLOGÍA	CHADS ₂	3.4 ± 1.2	2.9 ± 1.3	<0.001
	CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.9 ± 1.5	4.6 ± 1.6	0.0001
	HAS-BLED	2.1 ± 0.8	1.8 ± 0.9	<0.001
	Índice Charlson	1.9 ± 1.5	2.2 ± 1.8	0.003
	Pluripatología	271 (32.6)	208 (50.5)	<0.001
	Nº total medicamentos	6.9 ± 3.1	8.5 ± 3.3	<0.001
	Nº total comprimidos	8.4 ± 4.2	10.3 ± 4.7	<0.001
	Polimedicación	670 (77.7)	421 (89.4)	<0.001
	AAG plaquetarios	98 (11.4)	35 (7.5)	0.01

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds.
 * AAG: antiagregantes; AIT: ataque isquémico transitorio; eFG: estimación del filtrado glomerular; FA: Fibrilación auricular; NS: no significativo; TE: tromboembolia
^a: infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica, placa aórtica; ^b: mL/min/1.73m²

Tabla 7: Características clínicas de la población distribuida por Servicios⁹³

2. Distribución y características de la población por sexos.

Cuando se analizó la muestra en función del sexo, éste estaba recogido en 1323 pacientes, con 738 varones y 585 mujeres. Los varones eran de menor edad y menos dependientes. Éstos se distribuyeron con mayor frecuencia en Neurología. El diagnóstico de HTA era más frecuente en las mujeres, así como el de ICC, mientras que los de EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y cardiopatía isquémica eran más frecuentes en los varones.

En cuanto a escalas de riesgo trombótico y hemorrágico, las mujeres puntuaron más alto en la escala CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, mientras que no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en HAS-BLED. Las características de la muestra distribuida por sexos se muestran en la tabla 8.

VARIABLE	TOTAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	p-VALOR§
Edad (años)	75.6 ± 8.9	73.8 ± 9	77.8 ± 8.4	<0.001
Servicio, Medicina Interna	472 (35.3)	235 (31.8)	231 (39.5)	0.004
Hipertensión	1123 (85.3)	604 (83.4)	506 (87.5)	0.037
Ictus isquémico previo	803 (60.8)	454 (62.6)	340 (58.3)	NS
Insuficiencia cardíaca	330 (25.7)	152 (21.6)	177 (31.3)	<0.001
Diabetes mellitus	418 (32.6)	238 (33.9)	176 (31.1)	NS
EPOC	206 (16.1)	137 (19.4)	68 (12.1)	<0.001
Cardiopatía isquémica	202 (15.7)	141 (19.8)	57 (10.1)	<0.001
eFG (ml/min/1.73 m ²):	64.6 ± 19.6	65.1 ± 19.7	62.6 ± 20.9	0.028
≤30 ml/min/1.73 m ²	47 (3.6)	22 (3.1)	24 (4.2)	NS
31–59 ml/min/1.73 m ²	377 (29.0)	198 (27.6)	177 (31.1)	NS
≥60 ml/min/1.73 m ²	868 (66.8)	498 (69.4)	360 (63.3)	0.021
Media score CHADS ₂	3.2 ± 1.3	3.1 ± 1.2	3.4 ± 1.2	<0.001
Media score CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.4	5.4 ± 1.4	<0.001
Media score HAS-BLED	2.0 ± 0.9	2.6 ± 1.5	2.5 ± 1.3	NS
Índice de comorbilidad de Charlson	2.0 ± 1.6	2.2 ± 1.7	1.8 ± 1.3	<0.001
Pluripatología	479 (42.8)	265 (43.4)	209 (42.1)	NS
Demencia	41 (3.2)	24 (3.4)	16 (2.8)	NS
Anemia	180 (14.2)	108 (15.4)	71 (12.7)	NS
No dependencia	944 (71)	571 (77.8)	359 (61.8)	<0.001
Dependencia parcial	332 (25)	148 (20.2)	184 (31.7)	
Dependencia total	53 (4.0)	15 (2.0)	38 (6.5)	
FA paroxística	312 (23.5)	162 (22.1)	144 (24.7)	NS
FA persistente	83 (6.2)	50 (6.8)	32 (5.5)	
FA permanente	935 (70.3)	521 (71.1)	407 (69.8)	
Polimedicación	1091 (81.8)	581 (79.0)	498 (85.3)	0.004

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds
 §p-valor de varones versus mujeres. eFG: Estimación del filtrado glomerular; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica;
 FA: Fibrilación auricular; NS: No significativa

Tabla 8: Características de la población distribuida por sexos

3. Distribución y características de la población respecto al tratamiento anticoagulante.

En cuanto al tratamiento anticoagulante que recibían, 750 pacientes (56.1%) estaba tomando AVK. De ellos, el 91.9% recibía acenocumarol y el 8.1% warfarina. El 43.9% (587 pacientes) recibía ACOD, distribuido de la siguiente forma: un 42.6% tomaba rivaroxabán, un 29.5% apixabán y un 27.9% dabigatrán. El tiempo medio que llevaban los pacientes anticoagulados era de 36.7 ± 48.5 meses, mayor en los pacientes atendidos en Medicina Interna⁹³, 52.28 meses de media con AVK y 17.07 meses de media con ACOD. Cuando se estudió el número de fármacos que consumían al día, recibían una media de 9.1 ± 4.5.

El análisis del tratamiento anticoagulante estratificado por Servicios se muestra en la tabla 9.

VARIABLE	NEUROLOGÍA 865 (64.7)	MEDICINA INTERNA 472 (35.3)	p
Tiempo medio en tratamiento anticoagulante (meses)	29.3 ± 43.3	50.2 ± 54.2	<0.001
Tratamiento con AVK	441 (51)	309 (65.5)	<0.001
Acenocumarol	409 (92.5)	281 (91.1)	NS
Warfarina	33 (7.5)	27 (8.9)	
Tratamiento con ACOD	424 (49.0)	163 (34.5)	<0.001
Rivaroxabán	165 (39.1)	86 (51.5)	
Apixabán	124 (29.1)	50 (30.7)	<0.001
Dabigatrán	134 (31.8)	29 (17.8)	
Nº medio controles de INR en los últimos 6 meses	7.1 ± 2.8	7.4 ± 3.0	NS
Control adecuado del INR			
Método directo	109 (46.4)	68 (45.9)	NS
Método de Rosendaal	114 (48.5)	66 (44.6)	NS

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds
 *ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; NS: no significativo

Tabla 9: Tratamiento anticoagulante de la población global⁹³

El análisis del tratamiento anticoagulante en función del sexo no mostró diferencias estadísticamente significativas, tal y como se muestra en la tabla 10.

VARIABLE	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	p
Tiempo medio en tratamiento anticoagulante (meses)	37.3 ± 50.2	34.4 ± 45.0	NS
Tratamiento con AVK (%)	422 (57.2)	321 (54.9)	NS
Acenocumarol (%)	383 (91.4)	302 (93.2)	NS
Warfarina (%)	36 (8.6)	22 (6.8)	
Tratamiento con ACOD (%)	316 (42.8)	264 (45.1)	NS
Rivaroxabán (%)	133 (41.8)	115 (43.7)	NS
Apixabán (%)	96 (30.2)	77 (29.3)	
Dabigatrán (%)	89 (28)	71 (27)	
Nº medio controles de INR en los últimos 6 meses	7.2 ± 3.1	7.1 ± 2.7	NS
Control adecuado del INR			
Método directo (%)	97 (45.1)	79 (46.7)	NS
Método de Rosendaal (%)	102 (47.4)	76 (45.0)	NS

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds
 *ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; NS: no significativo

Tabla 10: Características del tratamiento anticoagulante distribuidas por sexos

El análisis de las características clínicas de la población en función del tipo de anticoagulante que recibía (AVK frente a ACOD) reveló que la HTA y la historia de ictus previo fueron más frecuentes entre los pacientes que recibían ACOD. Dichas características clínicas y analíticas se muestran en la tabla 11.

VARIABLE	TOTAL 1337	ACOD 587 (43.9) [†]	AVK 750 (56.1) [‡]	p-VALOR§
Edad (años)	75.0 ± 8.9	76.1 ± 8.5	75.3 ± 9.2	NS
Sexo, varón (%)	738 (55.8)	316 (54.5)	422 (56.8)	NS
Hipertensión (%)	1123 (85.3)	505 (87.5)	618 (83.6)	0.045
Ictus isquémico previo (%)	803 (60.8)	413 (71.2)	390 (52.6)	<0.001
ICC (%)	330 (25.7)	128 (22.9)	202 (27.9)	0.041
EPOC (%)	206 (16.1)	76 (13.3)	130 (18.3)	0.020
eFG (ml/min/1.73 m ²):	64.6 ± 19.6	66.9 ± 19.5	61.8 ± 20.6	<0.001
≤30 ml/min/1.73 m ² (%)	47 (3.6)	11 (1.9)	36 (5.0)	0.003
31–59 ml/min/1.73 m ² (%)	377 (29)	141 (24.4)	236 (32.7)	0.001
≥60 ml/min/1.73 m ² (%)	868 (66.8)	422 (73.0)	446 (61.8)	<0.001
Media score CHADS ₂	3.2 ± 1.3	3.4 ± 1.2	3 ± 1.3	<0.001
Media score CHA ₂ DS ₂ -VASc	4.8 ± 1.5	5.03 ± 1.4	4.6 ± 1.5	<0.001
Media score HAS-BLED	2.0 ± 0.9	2.5 ± 1.3	2.6 ± 1.5	NS
Índice de comorbilidad de Charlson	2.0 ± 1.6	2.2 ± 1.7	2 ± 1.6	0.042
Pluripatología (%)	479 (42.8)	211 (42.5)	268 (43.1)	NS
Demencia (%)	41 (3.2)	19 (3.4)	22 (3.1)	NS
Anemia (%)	180 (14.2)	86 (15.2)	94 (13.3)	NS
No dependencia(%)	944 (71)	401 (68.5)	543 (73)	NS
Dependencia parcial (%)	332 (25)	159 (27.2)	173 (23.3)	NS
Dependencia total (%)	53 (4)	25 (4.3)	28 (3.8)	NS

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds
[†]27.9% de los pacientes tomaban dabigatrán, 42.6% rivaroxabán y 29.5% apixabán. [‡]91.9% de los pacientes tomaban acenocumarol y 8.1% warfarina. §p-valor de ACOD versus AVK. ACOD: Anticoagulante Oral de Acción Directa; AVK: Antagonista de la Vitamina K; eFG: Estimación del filtrado glomerular; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; NS: no significativa

Tabla 11: Características clínicas de la población de acuerdo con el tipo de ACO (ACOD vs AVK)⁹⁴

De modo similar, la estimación del filtrado glomerular, la media de la puntuación CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y del índice de comorbilidad de Charlson fueron mayores en los pacientes que tomaban ACOD. Por el contrario, el antecedente de ICC y de EPOC fue más frecuente en los pacientes que recibían AVK.

La puntuación media de la escala HAS-BLED fue mayor en los pacientes que tomaban acenocumarol (2.65 ± 1.49 frente a 2.29 ± 1.43, con p<0.05), aunque la HTA fue más común en los pacientes que recibían warfarina (93.3% frente a 82.9%, con p<0.05), sin encontrar otras diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que recibían AVK.

El valor medio del porcentaje de tiempo en rango terapéutico en los pacientes que tomaban AVK fue de 56.0 ± 23.8% mediante el método directo y de 60.3 ± 26.1% mediante el método de Rosendaal. Los pacientes que estaban menos tiempo en rango terapéutico tenían una mayor puntuación media en la escala HAS-BLED (p<0.001).

El análisis de la población que recibía ACOD en función del tipo de anticoagulante (tabla 12) demostró que los pacientes que tomaban dabigatrán tenían con más frecuencia antecedente

de ictus isquémico, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y EFG mayor de 60 mL/min/1.73m². La presencia de úlcera gástrica y duodenal fue más frecuente entre los que tomaban apixabán.

VARIABLE	DABIGATRÁN 163 (27.9)	RIVAROXABÁN 249 (42.6)	APIXABÁN 173 (29.5)	p-VALOR†
Edad (años)	75.9 ± 8.3†	75.6 ± 9.4	76.3 ± 7.6	NS
Sexo, varón (%)	89 (55.6)	133 (53.7)	96 (55.2)	NS
Ictus isquémico previo (%)	127 (78.4)	159 (64.4)	126 (74)	0.006
eFG (ml/min/1.73 m2):	70 ± 18.4‡	67.7 ± 20.3	64.3 ± 22	0.005
≤30 ml/min/1.73 m2 (%)	1 (0.6)	4 (1.6)	6 (3.5)	NS
31–59 ml/min/1.73 m2 (%)	28 (17.6)	59 (24.1)	53 (30.8)	0.02
≥60 ml/min/1.73 m2 (%)	130 (81.8)	182 (73.5)	112 (64.5)	0.002
Media score CHADS ₂	3.4 ± 1.2‡	3.3 ± 1.1	3.5 ± 1.2	0.067
Media score CHA ₂ DS ₂ -VASc	5.1 ± 1.5‡	4.9 ± 1.4	5.1 ± 1.5	NS
Media score HAS-BLED	2.6 ± 1.3‡	2.4 ± 1.3	2.4 ± 1.1	NS
Índice comorbilidad de Charlson	2.3 ± 1.8‡	2.1 ± 1.7	2.3 ± 1.7	0.089
Polimedicación	133 (81.6)	196 (78.3)	144 (82.7)	NS
Drogas antiplaquetarias (%)	24 (14.8)	13 (5.2)	13 (7.6)	0.003
Úlceras gástrica y duodenal (%)	3 (2.0)	14 (5.8)	14 (8.5)	0.037
Anemia (%)	17 (11.3)	35 (14.3)	34 (0.2)	0.073

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds
†p-valor de dabigatrán versus rivaroxabán versus apixabán. ‡Media ± desviación estándar. eFG: Estimación del filtrado glomerular. NS: no significativa

Tabla 12: Características clínicas de acuerdo al tipo de ACOD⁹⁴

4. Análisis de la satisfacción.

El análisis de la satisfacción de los pacientes del estudio, mostró que la media de la puntuación en el cuestionario SAT-Q era de 63.8 ± 17.8 (54.7 ± 20.1 puntos en la escala de efectividad y 82.5 ± 17.3 en la de conveniencia) y en el EQ-5D de 75.6 ± 20.9. En el momento de la visita de inclusión, la puntuación en el ACTS de Carga fue de 51.8 ± 8.4 puntos y en ACTS de Beneficio de 11.9 ± 2.4. Los pacientes de Neurología puntuaban más alto en la escala ACTS de Carga (53.38 ± 7.14 frente a 49.01 ± 9.67, con p<0.001), SAT-Q (64.74 ± 17.08 frente a 62.05 ± 18.8, con p=0.012) y en EQ-5D (77.42 ± 20.13 frente a 72.23 ± 21.81, con p<0.001), sin diferencias estadísticamente significativas en la escala ACTS de Beneficio⁹³.

La puntuación de ACTS de Carga era mayor en los pacientes atendidos en el servicio de Neurología, en los que tomaban ACOD y en los pacientes sin pluripatología, con historia de ictus, mayor estimación del filtrado glomerular y mayores puntuaciones en CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED, según se muestra en la tabla 13. La puntuación en ACTS de Beneficio era mayor en los pacientes que tomaban ACOD.

VARIABLES	ACTS CARGA (Media \pm SD; p- valor [†])	ACTS BENEFICIO Media \pm SD; p-valor [†])
DEPARTAMENTO:		
Neurología	53.38 \pm 7.14	11.92 \pm 2.49
Medicina Interna	49.01 \pm 9.67	11.78 \pm 2.36
	0.000	NS
TIPO DE ANTICOAGULANTE ORAL:		
ACOD	54.83 \pm 6.11	12.36 \pm 2.34
AVK	49.50 \pm 9.15	11.48 \pm 2.46
	0.000	0.000
CHADS₂:		
0-1	50.26 \pm 8.71	11.55 \pm 2.42
2	50.70 \pm 8.88	11.88 \pm 2.25
>2	52.17 \pm 8.25	11.90 \pm 2.44
	0.02	NS
CHA₂DS₂-VASc:		
0-2	49.34 \pm 9.37	11.70 \pm 2.36
3	50.96 \pm 8.83	12.04 \pm 2.35
>3	52.14 \pm 8.28	11.88 \pm 2.44
	0.005	NS
HAS-BLED:		
0-1	50.49 \pm 9.03	11.82 \pm 2.34
2-3	52.53 \pm 8.02	11.92 \pm 2.48
>3	49.69 \pm 8.71	11.71 \pm 2.10
	0.000	NS
PLURIPATOLOGÍA:		
No	52.59 \pm 7.98	11.91 \pm 2.45
Sí	51.18 \pm 8.41	11.87 \pm 2.32
	0.02	NS
eFG (ml/min/1.73 m2):		
≤ 30	48.42 \pm 8.71	11.67 \pm 2.11
31-59	51.19 \pm 8.56	11.73 \pm 2.39
≥ 60	52.25 \pm 8.29	11.94 \pm 2.48
	0.01	NS
ICTUS PREVIO:		
No	50.20 \pm 9.33	11.79 \pm 2.37
Sí	52.92 \pm 7.55	11.91 \pm 2.5
	0.000	NS
*†p-valor entre las filas previas. ACOD: Anticoagulante oral de acción directa; ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; AVK: antagonista de la vitamina K; eFG: Estimación del filtrado glomerular; SD: desviación estándar; NS: no significativa		

Tabla 13: Variables asociadas con la satisfacción de acuerdo a la escala ACTS de carga y ACTS de beneficio⁹⁴

La regresión logística realizada con datos de SAT-Q, para analizar y evaluar posibles asociaciones de dicho cuestionario con el de ACTS y las demás variables, mostró que las variables asociadas a una mayor satisfacción eran el tratamiento con ACOD, estar tratado en el servicio de Medicina Interna y las mayores puntuaciones en ACTS, tanto en la sección de carga como de beneficio, como se muestra en la tabla 14. Se realizó un análisis por propensión en el análisis multivariable para disminuir los potenciales sesgos de selección (OR 1.07, IC 95%: 1.003-1.15, p=0.042).

VARIABLES	ODDS RATIO	95% IC	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	p-VALOR
ACOD†	1.07	1.003–1.15	0.07	0.042
ESCALA ACTS BENEFICIO	1.64	1.46–1.84	0.49	<0.001
ESCALA ACTS CARGA	1.11	1.07–1.15	0.10	<0.001
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA	0.64	0.43–0.96	-0.45	0.032

*†Estimación del efecto del tratamiento ajustado por Score de apareamiento por propensión. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; ACOD: Anticoagulante Oral de Acción Directa; IC: intervalo de confianza.

Tabla 14: Factores asociados con la satisfacción con el tratamiento de acuerdo con SAT-Q (análisis de regresión logística)⁹⁴

Del mismo modo se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, cuyas variables fueron las mismas que las incluidas en el análisis de regresión logística. Todos los coeficientes fueron estadísticamente significativos ($p < 0.05$), con relación inversa entre las variables independientes tratamiento, servicio, edad y la variable dependiente SAT-Q. De esta manera, la pertenencia al servicio de Neurología, el tratamiento con AVK y la edad mayor o igual a 75 años se encontraban relacionadas con una menor satisfacción evaluada por SAT-Q.

VARIABLES	COEFICIENTE DE REGRESIÓN	E.T	T STUDENT	p-VALOR
ESCALA ACTS CARGA	0.84	0.06	13.16	0.000
ESCALA ACTS BENEFICIO	2.91	0.22	13.24	0.000
TRATAMIENTO (AVK)	-4.65	1.03	-4.54	0.000
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA	-3.62	1.06	-3.43	0.001
EDAD MAYOR DE 75 AÑOS	-3.11	0.99	-3.14	0.002

*†Estimación del efecto del tratamiento ajustado por Score de apareamiento por propensión. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; AVK: antagonistas de la vitamina K. ET: error típico

Tabla 15: Factores asociados con la satisfacción con el tratamiento de acuerdo con SAT-Q (análisis de regresión lineal múltiple)

4.1. Análisis de la satisfacción por sexos.

Cuando se analizó la muestra en función del sexo se apreció que los varones puntuaban más alto en la escala ACTS de Carga (52.3 ± 7.88 frente a 51.21 ± 8.98 , con $p=0.022$) y en EQ-5D (80.96 ± 19.08 frente a 68.78 ± 21.11 , con $p < 0.001$), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en las escalas ACTS de Beneficio y SAT-Q.

4.2. Análisis de la satisfacción por tipo de ACO.

El análisis de la satisfacción de acuerdo al tipo de ACO basado en SAT-Q, ACTS de Carga y ACTS de Beneficio mostró que la satisfacción era mayor en los pacientes que tomaban ACOD (tabla 16), sin diferencias en la puntuación EQ-5D.

VARIABLES	TOTAL (n = 1337)†	ACOD (n = 587)†	AVK (n = 750)†	p-VALOR‡
Media score SAT-Q	63.79 ± 17.75	70.21 ± 14.87	58.72 ± 18.20	<0.001
Media score EQ-5D	75.58 ± 20.88	76.26 ± 20.63	75.05 ± 21.07	NS
Media score ACTS carga	51.84 ± 8.38	54.8 ± 6.1	49.5 ± 9.2	<0.001
Media score ACTS beneficio	11.87 ± 2.45	12.4 ± 2.3	11.5 ± 2.5	<0.001

*†Media ± desviación estándar. ‡p-valor de ACOD versus AVK. ACOD: Anticoagulante Oral de Acción Directa; ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; AVK: Antagonista de la Vitamina K; EQ-5D: EuroQuol-5 dimensions; NS: no significativa; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire

Tabla 16: Escala ACTS, SAT-Q y EQ-5D de acuerdo al tipo de anticoagulante oral⁹⁴

4.3. Análisis de la satisfacción en los pacientes en tratamiento con AVK.

Se realizó un análisis de la satisfacción de los pacientes en tratamiento con AVK de acuerdo a su control de la anticoagulación en términos de TRT. Se analizó un total de 383 pacientes ya que eran de los que se tenían los datos del TRT completos de los últimos 6 meses. De acuerdo al instrumento EQ-5D, los pacientes que tomaban AVK con un mayor TRT en el método de Rosendaal estaban más satisfechos (77.9 ± 19.88 frente a 72.79 ± 21.19 , con $p < 0.05$) y respecto a ACTS de Carga, los que tenían un mayor TRT por el método directo, también lo estaban (tabla 17).

VARIABLE	TOTAL (383) N	CONTROL MÉTODO DIRECTO			CONTROL MÉTODO ROSENDAAL		
		NO (206) Media ± DT	SÍ (177) Media ± DT	p	NO (203) Media ± DT	SÍ (180) Media ± DT	p
EQ-5D	378 ^A	73.9 ± 20.5	76.6 ± 20.9	NS	72.8 ± 21.2	77.9 ± 19.9	0.016
SAT-Q	367 ^B	58.5 ± 17.3	60.4 ± 15.9	NS	58.5 ± 16.3	60.4 ± 17.1	NS
ACTS CARGA	383	49.2 ± 9.6	51.0 ± 7.2	0.044	49.5 ± 9.3	50.6 ± 7.7	NS
ACTS BENEFICIO	383	11.3 ± 2.5	11.5 ± 2.5	NS	11.3 ± 2.5	11.6 ± 2.5	NS

^A: método directo: 203 control No, 175 control Sí; método Rosendaal: 201 control No, 177 control Sí.
^B: método directo: 200 control No, 167 control Sí; método Rosendaal: 197 control No, 170 control Sí.
 ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; DT: desviación típica; EQ-5D: EuroQuol-5 dimensions; NS: no significativo; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire.

Tabla 17: Calidad de vida de los pacientes que alcanzaron o no un control adecuado según el método directo y según el método Rosendaal

4.4. Análisis de la satisfacción según el tipo de ACOD.

Finalmente, entre los pacientes en tratamiento con ACOD, la satisfacción con el tratamiento fue independiente del tipo de ACOD (tabla 18).

VARIABLES	DABIGATRÁN†	RIVAROXABÁN†	APIXABÁN†	p-VALOR
Media score SAT-Q	69.7 ± 15.63	70.62 ± 13.69	69.62 ± 15.91	0.879
Media score EQ-5D	74.75 ± 19.86	78.33 ± 20.79	75.06 ± 21.04	0.065
Media score ACTS carga	55.54 ± 5.33	54.58 ± 6.24	54.36 ± 6.82	0.299
Media score ACTS beneficio	12.26 ± 2.48	12.42 ± 2.13	12.33 ± 2.53	0.918

*†Media ± desviación estándar.
 ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; EQ-5D: EuroQuol-5 dimensions; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire.

Tabla 18: Scores ACTS, SAT-Q y EQ-5D de acuerdo al anticoagulante oral de acción directa⁹⁴

5. Satisfacción por preguntas individuales de los distintos cuestionarios.

5.1. Cuestionario ACTS.

5.1.1. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por Servicios.

El análisis de la satisfacción en términos de ACTS por preguntas concretas mostró que los pacientes de Medicina Interna puntuaban más alto en todas las cuestiones de ACTS de Carga (puntuaciones directas, por lo que a mayor puntuación, mayor carga y, por tanto, menor satisfacción), mientras que los pacientes de Neurología lo hacían en las cuestiones de ACTS de Beneficio (puntuaciones directas, por lo que a mayor puntuación, mayor beneficio y mayor satisfacción), salvo en la número 14 y número 15 donde no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 19).

ACTS	GLOBAL 1337	NRL 865 (64.7)	MIR 472 (35.3)	t	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.65 ± 0.99	1.51 ± 0.88	1.9 ± 1.15	-6.5	0.000
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en <u>sus actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.52 ± 0.89	1.41 ± 0.78	1.73 ± 1.04	-5.93	0.000
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.79 ± 1.04	1.63 ± 0.93	2.08 ± 1.16	-7.38	0.000
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.64 ± 1.00	1.54 ± 0.93	1.8 ± 1.1	-4.29	0.000
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?	1.66 ± 1.02	1.55 ± 0.94	1.85 ± 1.12	-4.83	0.000
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)?	1.73 ± 1.01	1.63 ± 0.94	1.91 ± 1.11	-4.68	0.000
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?	1.87 ± 1.13	1.70 ± 1.02	2.19 ± 1.24	-7.22	0.000
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?	1.43 ± 0.81	1.32 ± 0.68	1.63 ± 0.97	-6.13	0.000
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?	1.48 ± 0.76	1.37 ± 0.68	1.69 ± 0.85	-7.18	0.000
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?	2.01 ± 1.19	1.84 ± 1.11	2.32 ± 1.28	-6.9	0.000
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?	1.64 ± 0.99	1.51 ± 0.90	1.88 ± 1.11	-6.23	0.000
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?	1.75 ± 1.04	1.61 ± 0.94	2 ± 1.16	-6.21	0.000
CARGA 13 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	1.71 ± 1.01	1.55 ± 0.88	2 ± 1.15	-7.3	0.000
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apopleja, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?	4.01 ± 0.96	4.01 ± 0.98	4.02 ± 0.91	-0.32	NS
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?	3.94 ± 0.91	3.95 ± 0.93	3.93 ± 0.87	0.36	NS
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?	3.91 ± 0.98	3.96 ± 0.97	3.83 ± 0.99	2.41	0.016
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	3.7 ± 1.06	3.75 ± 1.07	3.6 ± 1.04	2.42	0.015

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; NRL: Neurología; MIR: Medicina Interna; NS: no significativo.

Tabla 19: Comparación de puntuaciones medias de ACTS según Servicios

Al agrupar las respuestas al cuestionario ACTS en dos grupos (“nada en absoluto” y “un poco” en uno de los grupos frente a “moderadamente”, “bastante” y “muchísimo” en el otro) tal como se muestra en la tabla 20, se apreció, efectivamente, que había más pacientes en Medicina Interna que puntuaban más alto en todas las preguntas de Carga, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las de Beneficio.

ACTS	GLOBAL 1337	NRL 865 (64.7)	MIR 472 (35.3)	Chi ²	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1094 (81.8)	750 (86.7)	344 (72.9)	39.24	0.000
Mod-Bast-Much	243 (18.2)	115 (13.3)	128 (27.1)		
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en <u>sus actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1161 (86.8)	779 (90.1)	382 (80.9)	22.25	0.000
Mod-Bast-Much	176 (13.2)	86 (9.9)	90 (19.1)		
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1064 (79.6)	736 (85.1)	328 (69.5)	45.7	0.000
Mod-Bast-Much	273 (20.4)	129 (14.9)	144 (30.5)		
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1116 (83.5)	747 (86.4)	369 (78.2)	14.81	0.000
Mod-Bast-Much	221 (16.5)	118 (13.6)	103 (21.8)		
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?					
Nada-Poco	1095 (81.9)	739 (85.4)	356 (75.4)	20.64	0.000
Mod-Bast-Much	242 (18.1)	126 (14.6)	116 (24.6)		
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?					
Nada-Poco	1085 (81.2)	730 (84.4)	355 (75.2)	16.83	0.000
Mod-Bast-Much	252 (18.8)	135 (15.6)	117 (24.8)		
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?					
Nada-Poco	1003 (75)	701 (81)	302 (64)	47.41	0.000
Mod-Bast-Much	334 (25)	164 (19)	170 (36)		
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1194 (89.3)	806 (93.2)	388 (82.2)	38.51	0.000
Mod-Bast-Much	143 (10.7)	59 (6.8)	84 (17.8)		
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1227 (91.8)	816 (94.3)	411 (87.1)	21.31	0.000
Mod-Bast-Much	110 (8.2)	49 (5.7)	61 (12.9)		
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	957 (71.6)	672 (77.7)	285 (60.4)	44.96	0.000
Mod-Bast-Much	380 (28.4)	193 (22.3)	187 (39.6)		
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	113 (83.2)	757 (87.5)	356 (75.4)	32.01	0.000
Mod-Bast-Much	224 (16.8)	108 (12.5)	116 (24.6)		
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?					
Nada-Poco	1066 (79.7)	733 (84.7)	333 (70.6)	38.04	0.000
Mod-Bast-Much	271 (20.3)	132 (15.3)	139 (29.4)		
CARGA 13 GENERAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	1097 (82.4)	757 (87.9)	340 (72.2)	51.87	0.000
Mod-Bast-Much	235 (17.6)	104 (12.1)	131 (27.8)		
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?					
Nada-Poco	105 (7.9)	73 (8.4)	32 (6.8)	1.16	NS
Mod-Bast-Much	1232 (92.1)	792 (91.6)	440 (93.2)		
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	87 (6.5)	59 (6.8)	28 (5.9)	0.4	NS
Mod-Bast-Much	1250 (93.5)	806 (93.2)	444 (94.1)		

Tabla 20: Análisis por cuestiones de la escala ACTS por Servicios

Tabla 20 continuación					
ACTS	GLOBAL 1337	NRL 865 (64.7)	MIR 472 (35.3)	Chi ²	p
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	104 (7.8)	62 (7.2)	42 (8.9)	1.27	NS
Mod-Bast-Much	1233 (92.2)	803 (92.8)	430 (91.1)		
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	167 (12.6)	100 (11.7)	67 (14.2)	1.73	NS
Mod-Bast-Much	1157 (87.4)	753 (88.3)	404 (85.8)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 1					
ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; BAST: bastante; NRL: Neurología; MIR: Medicina Interna; MOD: moderado; MUCH: mucho NS: no significativa					

Tabla 20 (continuación): Análisis por cuestiones de la escala ACTS por Servicios

5.1.2. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por sexos.

La tabla 21 muestra las puntuaciones medias de cada pregunta de la escala ACTS en varones y en mujeres. Se apreció cómo las mujeres puntuaban más alto en las preguntas 3, 4, 8, 9, 10 y 12 de Carga, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en el resto.

ACTS	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	t	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.65 ± 0.99	1.64 ± 0.98	1.66 ± 1.02	-0.28	NS
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en sus <u>actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.52 ± 0.89	1.51 ± 0.89	1.55 ± 0.90	-0.81	NS
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.79 ± 1.04	1.67 ± 0.95	1.94 ± 1.12	-4.68	0.000
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1.64 ± 1.00	1.56 ± 1.69	1.74 ± 1.11	-3.20	0.001
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?	1.66 ± 1.02	1.69 ± 1.03	1.62 ± 1.01	1.31	NS
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?	1.73 ± 1.01	1.73 ± 1	1.72 ± 1.03	0.21	NS
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?	1.87 ± 1.13	1.83 ± 1.09	1.92 ± 1.17	-1.51	NS
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?	1.43 ± 0.81	1.38 ± 0.74	1.5 ± 0.89	-2.56	0.011
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?	1.48 ± 0.76	1.44 ± 0.71	1.54 ± 0.81	-2.12	0.034
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?	2.01 ± 1.19	1.96 ± 1.15	2.09 ± 1.25	-2.00	0.046
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?	1.64 ± 0.99	1.6 ± 0.96	1.7 ± 1.05	-1.84	0.065
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?	1.75 ± 1.04	1.7 ± 1.00	1.82 ± 1.09	-2.07	0.039
CARGA 13 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	1.71 ± 1.01	1.69 ± 0.97	1.74 ± 1.05	-0.96	NS
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?	4.01 ± 0.96	4.05 ± 0.95	3.97 ± 0.95	1.56	NS
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?	3.94 ± 0.91	3.97 ± 0.93	3.92 ± 0.88	0.99	NS
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?	3.91 ± 0.98	3.93 ± 0.99	3.90 ± 0.97	0.55	NS
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	3.7 ± 1.06	3.72 ± 1.07	3.67 ± 1.04	0.87	NS

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; NS: no significativa

Tabla 21: Comparación de puntuaciones medias de ACTS según sexos

Al agrupar las respuestas en dos grupos, algunas preguntas perdían significación estadística, de modo que había más mujeres que puntuaban más alto en las cuestiones 3, 4, 8 y 12, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas en el resto (tabla 22).

ACTS	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	Chi ²	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1094 (81.8)	609 (82.5)	473 (80.9)	0.608	NS
Mod-Bast-Much	243 (18.2)	129 (17.5)	112 (19.1)		
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en <u>sus actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1161 (86.8)	642 (87)	506 (86.5)	0.070	NS
Mod-Bast-Much	176 (13.2)	96 (13)	79 (13.5)		
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1064 (79.6)	616 (83.5)	435 (74.4)	16.58	0.000
Mod-Bast-Much	273 (20.4)	122 (16.5)	150 (25.6)		
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1116 (83.5)	639 (86.6)	464 (79.3)	12.44	0.000
Mod-Bast-Much	221 (16.5)	99 (13.4)	121 (20.7)		
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?					
Nada-Poco	1095 (81.9)	595 (80.6)	488 (83.4)	1.72	NS
Mod-Bast-Much	242 (18.1)	143 (19.4)	97 (16.6)		
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?					
Nada-Poco	1085 (81.2)	607 (82.2)	466 (79.7)	1.43	NS
Mod-Bast-Much	252 (18.8)	131 (17.8)	119 (20.3)		
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?					
Nada-Poco	1003 (75)	565 (76.6)	429 (73.3)	1.82	NS
Mod-Bast-Much	334 (25)	173 (23.4)	156 (26.7)		
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1194 (89.3)	671 (90.9)	510 (87.2)	4.77	0.029
Mod-Bast-Much	143 (10.7)	67 (9.1)	75 (12.8)		
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1227 (91.8)	684 (92.7)	530 (90.6)	1.88	NS
Mod-Bast-Much	110 (8.2)	54 (7.3)	55 (9.4)		
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	957 (71.6)	543 (73.6)	402 (68.7)	3.78	0.052
Mod-Bast-Much	380 (28.4)	195 (26.4)	183 (31.3)		
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	113 (83.2)	625 (84.7)	475 (81.2)	2.84	NS
Mod-Bast-Much	224 (16.8)	113 (15.3)	110 (18.8)		
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?					
Nada-Poco	1066 (79.7)	607 (82.2)	448 (76.6)	6.49	0.011
Mod-Bast-Much	271 (20.3)	131 (17.8)	137 (23.4)		
CARGA 13 GENERAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	1097 (82.4)	614 (83.4)	473 (81.1)	1.179	NS
Mod-Bast-Much	235 (17.6)	122 (16.5)	110 (18.9)		
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?					
Nada-Poco	105 (7.9)	58 (7.9)	45 (7.7)	0.013	NS
Mod-Bast-Much	1232 (92.1)	680 (92.1)	540 (92.3)		
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	87 (6.5)	49 (6.6)	37 (6.3)	0.053	NS
Mod-Bast-Much	1250 (93.5)	689 (93.4)	548 (93.7)		
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	104 (7.8)	57 (7.7)	47 (8)	0.043	NS
Mod-Bast-Much	1233 (92.2)	681 (92.3)	538 (92)		

Tabla 22: Análisis por cuestiones de la escala ACTS por sexos

Tabla 22 continuación					
ACTS	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	Chi ²	p
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	167 (12.6)	93 (12.7)	71 (12.3)	0.062	NS
Mod-Bast-Much	1157 (87.4)	638 (87.3)	508 (87.7)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 1					
ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; BAST: bastante; MOD: Moderado; MUCH: mucho; NS: no significativa					

Tabla 22 (continuación): Análisis por cuestiones de la escala ACTS por sexos

5.1.3. Cuestionario ACTS en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante.

Al analizar la satisfacción en términos de ACTS por preguntas concretas en ambas poblaciones, la que tomaba AVK y la que tomaba ACOD, se observó que en las cuestiones de carga puntuaba valores más altos el grupo que recibía AVK, con diferencias estadísticamente significativas en todas ellas. En las preguntas de beneficio, se apreció que las puntuaciones fueron mayores en los que tomaban ACOD. Estas diferencias alcanzaban la significación estadística en todas las cuestiones, salvo en la número 14, donde la diferencia no era estadísticamente significativa.

ACTS		GLOBAL 1337	AVK 750 (56.1)	ACOD 587 (43.9)	t	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?		1.65 ± 0.99	1.74 ± 1.05	1.53 ± 0.91	3.83	0.000
		1.52 ± 0.89	1.61 ± 0.95	1.42 ± 0.81	3.94	0.000
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en sus <u>actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?		1.79 ± 1.04	1.95 ± 1.12	1.58 ± 0.88	6.63	0.000
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?		1.64 ± 1.00	1.79 ± 1.09	1.43 ± 0.83	6.85	0.000
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?		1.66 ± 1.02	1.9 ± 1.12	1.35 ± 0.76	10.8	0.000
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?		1.73 ± 1.01	1.98 ± 1.12	1.41 ± 0.74	11.2	0.000
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?		1.87 ± 1.13	2.27 ± 1.24	1.37 ± 0.7	16.6	0.000
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?		1.43 ± 0.81	1.59 ± 0.93	1.22 ± 0.55	9.21	0.000
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?		1.48 ± 0.76	1.65 ± 0.83	1.28 ± 0.59	9.43	0.000
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?		2.01 ± 1.19	2.2 ± 1.26	1.78 ± 1.05	6.67	0.000
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?		1.64 ± 0.99	1.83 ± 1.1	1.4 ± 0.79	8.4	0.000
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?		1.75 ± 1.04	2.01 ± 1.14	1.42 ± 0.78	11.18	0.000
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?		1.71 ± 1.01	1.95 ± 1.11	1.41 ± 0.76	10.38	0.000
CARGA 13 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?		4.01 ± 0.96	3.97 ± 0.94	4.06 ± 0.98	-1.66	NS
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?		3.94 ± 0.91	3.85 ± 0.92	4.05 ± 0.89	-4.00	0.000
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?		3.91 ± 0.98	3.66 ± 1.01	4.24 ± 0.83	-11.67	0.000
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?		3.7 ± 1.06	3.52 ± 1.04	3.92 ± 1.04	-6.91	0.000
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?						

* Variables cualitativas expresadas como n (%) y cuantitativas como media ± ds. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; NS: no significativa

Tabla 23: Comparación de puntuaciones medias de Escala ACTS entre AVK y ACOD

Al analizar los datos de ACTS agrupando las respuestas de los pacientes en dos grupos (“nada en absoluto” y “un poco” en uno de los grupos frente a “moderadamente”, “bastante” y “muchísimo” en el otro), se apreció (tabla 24), efectivamente, mayor satisfacción en términos de carga en los pacientes que recibían ACOD y mayor satisfacción en términos de beneficio en dichos pacientes en todas las preguntas salvo en la 14 y 15 donde no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

ACTS	GLOBAL 1337	AVK 750 (56.1)	ACOD 587 (43.9)	Chi ²	p
CARGA 1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1094 (81.8)	590 (78.7)	504 (85.9)	11.45	0.001
Mod-Bast-Much	243 (18.2)	160 (21.3)	83 (14.1)		
CARGA 2. ¿Cuánto le limita a participar en <u>sus actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1161 (86.8)	631 (84.1)	530 (90.3)	10.92	0.001
Mod-Bast-Much	176 (13.2)	119 (15.9)	57 (9.7)		
CARGA 3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1064 (79.6)	556 (74.1)	508 (86.5)	31.2	0.000
Mod-Bast-Much	273 (20.4)	194 (25.9)	79 (13.5)		
CARGA 4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros medicamentos</u> (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1116 (83.5)	588 (78.4)	528 (89.9)	31.83	0.000
Mod-Bast-Much	221 (16.5)	162 (21.6)	59 (10.1)		
CARGA 5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?					
Nada-Poco	1095 (81.9)	558 (74.4)	537 (91.5)	64.82	0.000
Mod-Bast-Much	242 (18.1)	192 (25.6)	50 (8.5)		
CARGA 6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?					
Nada-Poco	1085 (81.2)	545 (72.7)	540 (92)	81.41	0.000
Mod-Bast-Much	252 (18.8)	205 (27.3)	47 (8)		
CARGA 7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (le necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?					
Nada-Poco	1003 (75)	459 (61.2)	544 (92.7)	174.06	0.000
Mod-Bast-Much	334 (25)	291 (38.8)	43 (7.3)		
CARGA 8. ¿Cómo de <u>difícil</u> le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1194 (89.3)	625 (83.3)	569 (96.9)	63.76	0.000
Mod-Bast-Much	143 (10.7)	125 (16.7)	18 (3.1)		
CARGA 9. ¿Cuánto <u>tiempo</u> le <u>exige</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	1227 (91.8)	658 (87.7)	569 (96.9)	36.91	0.000
Mod-Bast-Much	110 (8.2)	92 (12.3)	18 (3.1)		
CARGA 10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	957 (71.6)	485 (64.7)	472 (80.4)	40.11	0.000
Mod-Bast-Much	380 (28.4)	265 (35.3)	115 (19.6)		
CARGA 11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	113 (83.2)	575 (76.7)	538 (91.7)	53.02	0.000
Mod-Bast-Much	224 (16.8)	175 (23.3)	49 (8.3)		
CARGA 12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?					
Nada-Poco	1066 (79.7)	526 (70.1)	540 (92)	97.36	0.000
Mod-Bast-Much	271 (20.3)	224 (29.9)	47 (8)		
CARGA 13 GENERAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	1097 (82.4)	562 (75)	535 (91.8)	63.17	0.000
Mod-Bast-Much	235 (17.6)	187 (25)	48 (8.2)		
BENEFICIO 14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?					
Nada-Poco	105 (7.9)	58 (7.7)	47 (8)	0.03	NS
Mod-Bast-Much	1232 (92.1)	692 (92.3)	540 (92)		

Tabla 24: Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de ACTS entre grupos

Tabla 24 continuación					
ACTS	GLOBAL 1337	AVK 750(56.1)	ACOD 587 (43.9)	Chi ²	p
BENEFICIO 15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	87 (6.5)	54 (7.2)	33 (5.6)	1.35	NS
Mod-Bast-Much	1250 (93.5)	696 (92.8)	554 (94.4)		
BENEFICIO 16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?					
Nada-Poco	104 (7.8)	85 (11.3)	19 (3.2)	30.09	0.000
Mod-Bast-Much	1233 (92.2)	665 (88.7)	568 (96.8)		
BENEFICIO 17 GRAL. En general, ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?					
Nada-Poco	167 (12.6)	110 (14.8)	57 (9.8)	7.49	0.006
Mod-Bast-Much	1157 (87.4)	632 (85.2)	525 (90.2)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 1					
ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; BAST: bastante; MOD: moderado; MUCH: mucho; NS: no significativa					

Tabla 24 (continuación): Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de ACTS entre grupos

Al analizar las cuestiones a las que los pacientes daban mayor importancia, utilizando como criterio clínico un umbral de 3 puntos que significaría una carga moderada y un beneficio también moderado, se observó que ninguna cuestión sobre carga producía una mayor preocupación significativa desde el punto de vista clínico. La pregunta que mayor puntuación obtuvo fue la referente a la preocupación general respecto a la anticoagulación, seguida de la relativa a la aparición de molestias ocasionales (realizar controles en el médico, planificar el tratamiento mientras viaja...) y a la aparición de moratones. En cuanto a las preguntas sobre beneficios, todas ellas recibieron unas puntuaciones parejas, no pudiendo discriminar ninguna como más importante para el paciente.

5.2. Cuestionario SAT-Q.

5.2.1. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por Servicios.

El análisis de los datos de SAT-Q en términos de frecuencias, agrupando las respuestas de los pacientes en dos grupos, mostró que había más pacientes en Neurología que estaban más satisfechos, percibían mayor beneficio del esperado con el tratamiento, menos efectos secundarios molestos, menos interferencias, que era un tratamiento cómodo y que no pedían cambio de tratamiento (tabla 25).

SAT-Q	GLOBAL 1337	NRL 865 (64.7)	MIR 472 (35.3)	Chi ²	p
SATQ 1. Indique su grado de satisfacción respecto al tratamiento que está siguiendo					
Compl-Muy satisf-Satisf	1264 (94.8)	831 (96.4)	433 (91.9)	12.41	0.000
Poco-Nada	69 (5.2)	31 (3.6)	38 (8.1)		
SATQ 2. Indique hasta qué punto ha obtenido los beneficios que esperaba de este tratamiento cuando lo inició					
Mucho más-Más-Esperado	1252 (93.7)	819 (94.8)	433 (91.7)	4.83	0.028
Menos-Mucho menos	84 (6.3)	45 (5.2)	39 (8.3)		
SATQ 3. Indique su grado de satisfacción con la eficacia del medicamento para tratar su enfermedad					
Compl-Muy satisf-Satisf	1273 (95.4)	829 (96.1)	444 (94.1)	2.73	NS
Poco-Nada	62 (4.6)	34 (3.9)	28 (5.9)		
SATQ 4. Desde que toma el medicamento, piensa que su calidad de vida					
Mucho mejor-Mejor-Igual	1195 (89.7)	782 (90.7)	413 (87.9)	2.67	NS
Menor-Mucho menor	137 (10.3)	80 (9.3)	57 (12.1)		
SATQ 5. Indique en qué medida el tratamiento alivia los síntomas de su enfermedad					
Compl-Mucho-Normal	1102 (82.5)	702 (81.3)	400 (84.7)	2.58	NS
Casi nada-Nada	234 (17.5)	162 (18.8)	72 (15.3)		
SATQ 6. ¿Se siente mejor después de tomar la medicación?					
Compl-Mucho-Normal	1226 (91.8)	794 (92)	432 (91.5)	0.093	NS
Casi nada-Nada	109 (8.2)	69 (8)	40 (8.5)		
SATQ 7. ¿El tratamiento limita su rendimiento personal del día a día (como por ejemplo en su capacidad de trabajo dentro y fuera del hogar)?					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95.1)	822 (95.8)	443 (93.9)	2.49	NS
Bastante-Mucho	65 (4.9)	36 (4.2)	29 (6.1)		
SATQ 8. ¿Ha producido su tratamiento algún efecto secundario molesto (por ejemplo: efecto sobre las horas de sueño y el descanso, las relaciones sexuales, el apetito...)?					
Nada-Muy poco-Normal	1255 (94.4)	825 (95.6)	430 (92.1)	7.05	0.008
Bastante-Mucho	75 (5.6)	38 (4.4)	37 (7.9)		
SATQ 9. En general, valore el grado de interferencia que tiene el tratamiento sobre su vida familiar, amistades y tiempo de ocio					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95)	836 (96.9)	429 (91.5)	18.55	0.000
Bastante-Mucho	67 (5)	27 (3.1)	40 (8.5)		
SATQ 10. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1298 (97.4)	837 (97.1)	461 (98.1)	1.19	NS
Bastantes-Siempre	34 (2.6)	25 (2.9)	9 (1.9)		
SATQ 11. ¿Con qué frecuencia tiene que recordarle su familia que se tome la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1149 (86.3)	737 (85.7)	412 (87.5)	0.81	NS
Bastantes-Siempre	182 (13.7)	123 (14.3)	59 (12.5)		
SATQ 12. Desde que está siguiendo su tratamiento actual, ¿ha pensado alguna vez en abandonarlo?					
Nada-Pocos-Algunos	1301 (97.7)	841 (97.6)	460 (97.9)	0.127	NS
Bastantes-Siempre	31 (2.3)	21 (2.4)	10 (2.1)		
SATQ 13. Indique en qué medida considera importante continuar con su tratamiento para mantener en lo posible su calidad de vida					
Muy imp-Bast imp-Indif	1323 (99)	857 (99.2)	466 (98.7)	0.67	NS
Poco imp-Nada	13 (1)	7 (0.8)	6 (1.3)		
SATQ 14. ¿Considera cómoda la forma de administración del medicamento?					
Mucho-Bast-Indif	1214 (91.1)	801 (93)	413 (87.7)	10.77	0.001
Poco-Nada	118 (8.9)	60 (7)	58 (12.3)		
SATQ 15. ¿Ha pedido alguna vez a su médico que le cambie la forma de administración del medicamento?					
Nunca-Muy pocas-Algunas	1318 (98.9)	857 (99.3)	461 (98.1)	4.07	0.044
Bastantes-Siempre	15 (1.1)	6 (0.7)	9 (1.9)		
SATQ 16. Respecto al tiempo que le dedica su médico en consulta, ¿está usted?					
Compl-Muy satisf-Satisf	1289 (96.5)	835 (96.6)	454 (96.2)	0.19	NS
Poco-Nada	47 (3.5)	29 (3.4)	18 (3.8)		
SATQ 17. La información que recibe de su médico acerca de la enfermedad y el tratamiento es					
Muy adec-Adec-Normal	1296 (97.2)	840 (97.4)	456 (96.8)	0.45	NS
Poco adec-Nada adec	37 (2.8)	22 (2.6)	15 (3.2)		
SATQ 18. Indique su grado de satisfacción con la actitud del médico para escucharle, tener en cuenta sus demandas, necesidades y opiniones					
Compl-Muy satisf-Satisf	1310 (98)	850 (98.3)	460 (97.5)	1.01	NS
Poco-Nada	27 (2)	15 (1.7)	12 (2.5)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 2					
ADEC: adecuado; BAST: bastante; COMPL: completamente; IMP: importante; INDIF: indiferente; NRL: Neurología; MIR: Medicina Interna; NS: no significativa; SATISF: satisfecho; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire.					

Tabla 25: Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de SAT-Q entre Servicios

5.2.2. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por sexos.

Al analizar los datos de SAT-Q en términos de frecuencias, con los pacientes distribuidos por sexos y repartidos en dos grupos, se apreciaban diferencias estadísticamente significativas en la pregunta 5, con mayor alivio sintomático percibido por los varones (tabla 26).

SAT-Q	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	Chi ²	p
SATQ 1. Indique su grado de satisfacción respecto al tratamiento que está siguiendo					
Compl-Muy satisf-Satisf	1264 (94.8)	702 (95.5)	548 (93.8)	1.841	NS
Poco-Nada	69 (5.2)	33 (4.5)	36 (6.2)		
SATQ 2. Indique hasta qué punto ha obtenido los beneficios que esperaba de este tratamiento cuando lo inició					
Mucho más-Más-Esperado	1252 (93.7)	687 (93.1)	552 (94.5)	1.135	NS
Menos-Mucho menos	84 (6.3)	51 (6.9)	32 (5.5)		
SATQ 3. Indique su grado de satisfacción con la eficacia del medicamento para tratar su enfermedad					
Compl-Muy satisf-Satisf	1273 (95.4)	705 (95.7)	555 (95)	0.288	NS
Poco-Nada	62 (4.6)	32 (4.3)	29 (5)		
SATQ 4. Desde que toma el medicamento, piensa que su calidad de vida					
Mucho mejor-Mejor-Igual	1195 (89.7)	664 (90.3)	519 (89)	0.614	NS
Menor-Mucho menor	137 (10.3)	71 (9.7)	64 (11)		
SATQ 5. Indique en qué medida el tratamiento alivia los síntomas de su enfermedad					
Compl-Mucho-Normal	1102 (82.5)	622 (84.4)	468 (80)	4.356	0.037
Casi nada-Nada	234 (17.5)	115 (15.6)	117 (20)		
SATQ 6. ¿Se siente mejor después de tomar la medicación?					
Compl-Mucho-Normal	1226 (91.8)	686 (93.1)	527 (90.2)	3.501	0.061
Casi nada-Nada	109 (8.2)	51 (6.9)	57 (9.8)		
SATQ 7. ¿El tratamiento limita su rendimiento personal del día a día (como por ejemplo en su capacidad de trabajo dentro y fuera del hogar)?					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95.1)	693 (94.3)	558 (96)	2.130	NS
Bastante-Mucho	65 (4.9)	42 (5.7)	23 (4)		
SATQ 8. ¿Ha producido su tratamiento algún efecto secundario molesto (por ejemplo: efecto sobre las horas de sueño y el descanso, las relaciones sexuales, el apetito...)?					
Nada-Muy poco-Normal	1255 (94.4)	690 (94.1)	553 (94.9)	0.322	0.571
Bastante-Mucho	75 (5.6)	43 (5.9)	30 (5.1)		
SATQ 9. En general, valore el grado de interferencia que tiene el tratamiento sobre su vida familiar, amistades y tiempo de ocio					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95)	702 (95.1)	550 (94.8)	0.059	NS
Bastante-Mucho	67 (5)	36 (4.9)	30 (5.2)		
SATQ 10. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1298 (97.4)	720 (98)	564 (96.7)	1.920	NS
Bastantes-Siempre	34 (2.6)	15 (2)	19 (3.3)		
SATQ 11. ¿Con qué frecuencia tiene que recordarle su familia que se tome la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1149 (86.3)	634 (86.3)	503 (86.4)	0.008	NS
Bastantes-Siempre	182 (13.7)	101 (13.7)	79 (13.6)		
SATQ 12. Desde que está siguiendo su tratamiento actual, ¿ha pensado alguna vez en abandonarlo?					
Nada-Pocos-Algunos	1301 (97.7)	723 (98.2)	564 (96.9)	2.490	NS
Bastantes-Siempre	31 (2.3)	13 (1.8)	18 (3.1)		
SATQ 13. Indique en qué medida considera importante continuar con su tratamiento para mantener en lo posible su calidad de vida					
Muy imp-Bast imp-Indif	1323 (99)	728 (98.6)	581 (99.5)	2.370	NS
Poco imp-Nada	13 (1)	10 (1.4)	3 (0.5)		
SATQ 14. ¿Considera cómoda la forma de administración del medicamento?					
Mucho-Bast-Indif	1214 (91.1)	678 (92.2)	524 (89.9)	2.265	NS
Poco-Nada	118 (8.9)	57 (7.8)	59 (10.1)		
SATQ 15. ¿Ha pedido alguna vez a su médico que le cambie la forma de administración del medicamento?					
Nunca-Muy pocas-Algunas	1318 (98.9)	730 (99.2)	575 (98.6)	0.961	NS
Bastantes-Siempre	15 (1.1)	6 (0.8)	8 (1.4)		
SATQ 16. Respecto al tiempo que le dedica su médico en consulta, ¿está usted?					
Compl-Muy satisf-Satisf	1289 (96.5)	716 (97)	559 (95.7)	1.606	NS
Poco-Nada	47 (3.5)	22 (3)	25 (4.3)		

Tabla 26: Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de SAT-Q entre sexos

Tabla 26 continuación					
SAT-Q	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	Chi ²	p
SATQ 17. La información que recibe de su médico acerca de la enfermedad y el tratamiento es					
Muy adec-Adec-Normal	1296 (97.2)	716 (97.2)	567 (97.3)	0.013	NS
Poco adec-Nada adec	37 (2.8)	21 (2.8)	16 (2.7)		
SATQ 18. Indique su grado de satisfacción con la actitud del médico para escucharle, tener en cuenta sus demandas, necesidades y opiniones					
Compl-Muy satisf-Satisf	1310 (98)	725 (98.2)	571 (97.6)	0.651	NS
Poco-Nada	27 (2)	13 (1.8)	14 (2.4)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 2					
ADEC: adecuado; BAST: bastante; COMPL: completamente; IMP: importante; INDIF: indiferente; NRL: Neurología; MIR: Medicina Interna; NS: no significativa; SATISF: satisfecho; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire.					

Tabla 26 (continuación): Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de SAT-Q entre sexos

5.2.3. Cuestionario SAT-Q en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante.

Al analizar los datos de SAT-Q en términos de frecuencias, agrupando las respuestas de los pacientes en dos grupos, se apreció (tabla 27) que había más pacientes que tomaban ACOD que estaban más satisfechos que los que tomaban AVK, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en todas las cuestiones, salvo en la 6, 10, 12 y 13.

SAT-Q	GLOBAL 1337	AVK 750 (56.1)	ACOD 587 (43.9)	Chi ²	p
SATQ 1. Indique su grado de satisfacción respecto al tratamiento que está siguiendo					
Compl-Muy satisf-Satisf	1264 (94.8)	687 (91.7)	577 (98.8)	33.5	0.000
Poco-Nada	69 (5.2)	62 (8.3)	7 (1.2)		
SATQ 2. Indique hasta qué punto ha obtenido los beneficios que esperaba de este tratamiento cuando lo inició					
Mucho más-Más-Esperado	1252 (93.7)	677 (90.4)	575 (98)	31.99	0.000
Menos-Mucho menos	84 (6.3)	72 (9.6)	12 (2)		
SATQ 3. Indique su grado de satisfacción con la eficacia del medicamento para tratar su enfermedad					
Compl-Muy satisf-Satisf	1273 (95.4)	697 (93.2)	576 (98.1)	18.15	0.000
Poco-Nada	62 (4.6)	51 (6.8)	11 (1.9)		
SATQ 4. Desde que toma el medicamento, piensa que su calidad de vida					
Mucho mejor-Mejor-Igual	1195 (89.7)	634 (84.9)	561 (95.9)	43.21	0.000
Menor-Mucho menor	137 (10.3)	113 (15.1)	24 (4.1)		
SATQ 5. Indique en qué medida el tratamiento alivia los síntomas de su enfermedad					
Compl-Mucho-Normal	1102 (82.5)	604 (80.6)	498 (84.8)	4.01	0.045
Casi nada-Nada	234 (17.5)	145 (19.4)	89 (15.2)		
SATQ 6. ¿Se siente mejor después de tomar la medicación?					
Compl-Mucho-Normal	1226 (91.8)	680 (90.9)	546 (93)	1.95	NS
Casi nada-Nada	109 (8.2)	68 (9.1)	41 (7)		
SATQ 7. ¿El tratamiento limita su rendimiento personal del día a día (como por ejemplo en su capacidad de trabajo dentro y fuera del hogar)?					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95.1)	696 (92.9)	569 (97.8)	15.68	0.000
Bastante-Mucho	65 (4.9)	53 (7.1)	13 (2.2)		
SATQ 8. ¿Ha producido su tratamiento algún efecto secundario molesto (por ejemplo: efecto sobre las horas de sueño y el descanso, las relaciones sexuales, el apetito...)?					
Nada-Muy poco-Normal	1255 (94.4)	693 (92.9)	562 (96.2)	6.86	0.009
Bastante-Mucho	75 (5.6)	53 (7.1)	22 (3.8)		
SATQ 9. En general, valore el grado de interferencia que tiene el tratamiento sobre su vida familiar, amistades y tiempo de ocio					
Nada-Muy poco-Normal	1265 (95)	684 (91.8)	581 (99)	35.29	0.000
Bastante-Mucho	67 (5)	61 (8.2)	6 (1)		
SATQ 10. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1298 (97.4)	722 (96.8)	576 (98.3)	3.01	NS
Bastantes-Siempre	34 (2.6)	24 (3.2)	10 (1.7)		

Tabla 27: Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de SAT-Q entre grupos

Tabla 27 continuación					
SAT-Q	GLOBAL 1337	AVK 750 (56.1)	ACOD 587 (43.9)	Chi ²	p
SATQ 11. ¿Con qué frecuencia tiene que recordarle su familia que se tome la medicación?					
Nada-Pocos-Algunos	1149 (86.3)	630 (84.3)	519 (88.9)	5.7	0.017
Bastantes-Siempre	182 (13.7)	117 (15.7)	65 (11.1)		
SATQ 12. Desde que está siguiendo su tratamiento actual, ¿ha pensado alguna vez en abandonarlo?					
Nada-Pocos-Algunos	1301 (97.7)	728 (97.3)	573 (98.1)	0.9	NS
Bastantes-Siempre	31 (2.3)	20 (2.7)	11 (1.9)		
SATQ 13. Indique en qué medida considera importante continuar con su tratamiento para mantener en lo posible su calidad de vida					
Muy imp-Bast imp-Indif	1323 (99)	741 (98.8)	582 (99.3)	0.91	NS
Poco imp-Nada	13 (1)	9 (1.2)	4 (0.7)		
SATQ 14. ¿Considera cómoda la forma de administración del medicamento?					
Mucho-Bast-Indif	1214 (91.1)	638 (85.4)	576 (98.5)	69.23	0.000
Poco-Nada	118 (8.9)	109 (14.6)	9 (1.5)		
SATQ 15. ¿Ha pedido alguna vez a su médico que le cambie la forma de administración del medicamento?					
Nunca-Muy pocas-Algunas	1318 (98.9)	733 (98.1)	585 (99.8)	8.56	0.003
Bastantes-Siempre	15 (1.1)	14 (1.9)	1 (0.2)		
SATQ 16. Respecto al tiempo que le dedica su médico en consulta, ¿está usted?					
Compl-Muy satisf-Satisf	1289 (96.5)	709 (94.7)	580 (98.8)	16.68	0.000
Poco-Nada	47 (3.5)	40 (5.3)	7 (1.2)		
SATQ 17. La información que recibe de su médico acerca de la enfermedad y el tratamiento es					
Muy adec-Adec-Normal	1296 (97.2)	716 (95.9)	580 (99)	11.89	0.001
Poco adec-Nada adec	37 (2.8)	31 (4.1)	6 (1)		
SATQ 18. Indique su grado de satisfacción con la actitud del médico para escucharle, tener en cuenta sus demandas, necesidades y opiniones					
Compl-Muy satisf-Satisf	1310 (98)	726 (96.8)	584 (99.5)	12.03	0.001
Poco-Nada	27 (2)	24 (3.2)	3 (0.5)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 2					
ACOD: anticoagulante oral de acción directa; ADEC: adecuado; AVK: antagonista de la vitamina K; BAST: bastante; COMPL: completamente; IMP: importante; INDIF: indiferente; NS: no significativa; SATISF: satisfecho; SAT-Q: Self-Assessment of Treatment Questionnaire.					

Tabla 27 (continuación): Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de SAT-Q entre grupos

5.3. Cuestionario EQ-5D.

5.3.1. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por Servicios.

Al analizar las preguntas concretas del cuestionario EQ-5D por frecuencias, se apreció que había más pacientes en Medicina Interna que tenían una peor calidad de vida que los de Neurología, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en todas ellas salvo en la 5. Hay que reseñar que la última pregunta era adicional y medía una comparación del estado del paciente en el momento de la respuesta al cuestionario y 12 meses antes. En esta última pregunta, puntuaban mejor calidad de vida los pacientes de Medicina Interna.

EQ-5D	GLOBAL 1337	NRL 865 (64.7)	MIR 472 (35.3)	Chi ²	p
EQ5D 1. Movilidad					
Ninguno	595 (44.5)	418 (48.3)	177 (37.5)	14.48	0.000
Algunos-Encamado	742 (55.5)	447 (51.7)	295 (62.5)		
EQ5D 2. Cuidado personal					
Ninguno	928 (69.5)	625 (72.3)	303 (64.2)	9.54	0.002
Alguno-Incapaz	408 (30.5)	239 (27.7)	169 (35.8)		
EQ5D 3. Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)					
Ninguno	762 (57.3)	525 (61.2)	237 (50.3)	14.69	0.000
Algunos-Incapaz	567 (42.7)	333 (38.8)	234 (49.7)		
EQ5D 4. Dolor/malestar					
No	653 (49.1)	452 (52.4)	201 (42.9)	11.15	0.001
Moderado-Mucho	678 (50.9)	410 (47.6)	268 (57.1)		
EQ5D 5. Ansiedad/depresión					
No	816 (61.2)	537 (62.2)	279 (59.4)	1.05	NS
Moderados-Muchos	517 (38.8)	326 (37.8)	191 (40.6)		
EQ5D 6. Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es					
Mejor	434 (32.7)	258 (30.1)	176 (37.5)	7.66	0.006
Igual-Peor	893 (67.3)	600 (69.9)	293 (62.5)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 3					
EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; NRL: Neurología; MIR: Medicina Interna; NS: no significativa					

Tabla 28: Puntuaciones de EQ-5D por cuestiones concretas por Servicios

5.3.2. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por sexos.

El análisis del cuestionario EQ-5D por cuestiones concretas mostró peor calidad de vida en las mujeres, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en todas ellas (tabla 29).

EQ-5D	GLOBAL 1337	VARONES 738 (55.8)	MUJERES 585 (44.2)	Chi ²	p
EQ5D 1. Movilidad					
Ninguno	595 (44.5)	397 (53.8)	192 (32.8)	58.117	0.000
Algunos-Encamado	742 (55.5)	341 (46.2)	393 (67.2)		
EQ5D 2. Cuidado personal					
Ninguno	928 (69.5)	556 (75.3)	363 (62.2)	26.73	0.000
Algunos-Incapaz	408 (30.5)	182 (24.7)	221 (37.8)		
EQ5D 3. Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)					
Ninguno	762 (57.3)	492 (67)	263 (45.2)	63.315	0.000
Algunos-Incapaz	567 (42.7)	242 (33)	319 (54.8)		
EQ5D 4. Dolor/malestar					
No	653 (49.1)	443 (60.4)	204 (35)	83.631	0.000
Moderado-Mucho	678 (50.9)	291 (39.6)	379 (65)		
EQ5D 5. Ansiedad/depresión					
No	816 (61.2)	509 (69)	300 (51.6)	41.192	0.000
Moderados-Muchos	517 (38.8)	229 (31)	281 (48.4)		
EQ5D 6. Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es					
Mejor	434 (32.7)	259 (35.5)	171 (29.3)	5.564	0.018
Igual-Peor	893 (67.3)	471 (64.5)	412 (70.7)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 3					
EQ-5D: EuroQol-5 dimensions					

Tabla 29: Puntuaciones de EQ-5D por cuestiones concretas por Sexos

5.3.3. Cuestionario EQ-5D en la muestra distribuida por tipo de anticoagulante.

Al agrupar las respuestas al cuestionario en dos grupos y comparar las mismas en términos de frecuencia, entre los que recibían AVK y los que recibían ACOD, se apreció que los que recibían ACOD percibían menos dolor, sufrían menos problemas anímicos y percibían su estado general mejor que previamente, con diferencias estadísticamente significativas.

EQ-5D	GLOBAL 1337	AVK 750 (56.1)	ACOD 587 (43.9)	Chi ²	p
EQ5D 1. Movilidad					
Ninguno	595 (44.5)	343 (45.7)	252 (42.9)	1.05	0.306
Algunos-Encamado	742 (55.5)	407 (54.3)	335 (57.1)		
EQ5D 2. Cuidado personal					
Ninguno	928 (69.5)	523 (69.7)	405 (69.1)	0.06	0.807
Alguno-Incapaz	408 (30.5)	227 (30.3)	181 (30.9)		
EQ5D 3. Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)					
Ninguno	762 (57.3)	431 (57.8)	331 (56.8)	0.13	0.715
Algunos-Incapaz	567 (42.7)	315 (42.2)	252 (43.2)		
EQ5D 4. Dolor/malestar					
No	653 (49.1)	341 (45.6)	312 (53.4)	7.93	0.005
Moderado-Mucho	678 (50.9)	406 (54.4)	272 (46.6)		
EQ5D 5. Ansiedad/depresión					
No	816 (61.2)	425 (56.9)	391 (66.7)	13.36	0.000
Moderados-Muchos	517 (38.8)	322 (43.1)	195 (33.3)		
EQ5D 6. Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es					
Mejor	434 (32.7)	200 (26.8)	234 (40.2)	26.5	0.000
Igual-Peor	893 (67.3)	545 (73.2)	348 (59.8)		
* Variables cualitativas expresadas como n (%)					
* Ver enunciados de preguntas concretas en ANEXO 3					
ACOD: anticoagulante oral de acción directa; AVK: antagonista de la vitamina K; EQ-5D: EuroQuol-5 dimensions					

Tabla 30: Comparación de puntuaciones de cuestiones concretas de EQ-5D entre grupos

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos y los estudios observacionales realizados con tratamientos anticoagulantes se han centrado principalmente en analizar su eficacia, entendida como reducción de eventos tromboembólicos, y su seguridad, entendida como riesgo de sangrado, pero no tanto en la satisfacción, calidad de vida o percepción de la carga y el beneficio que suponen⁶⁷ para el paciente. Es por ello, que nuestro estudio aporta información adicional importante al considerar las opiniones y valoraciones del paciente.

1. Distribución y características de la población.

En el presente estudio se analizaron más de 1300 pacientes ambulatorios con FANV tratados con ACO en los servicios de Medicina Interna y Neurología de España. Comparados con otros estudios observacionales, los pacientes de este estudio tenían un peor perfil clínico, con un mayor riesgo tromboembólico y de sangrado^{95, 96}, ya que la mayoría de los estudios previamente publicados se habían llevado a cabo en el ámbito de la Atención Primaria o la Cardiología. El interés de estos datos radica en el hecho de que los pacientes analizados tenían más comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular⁹⁵⁻⁹⁹, y probablemente sean más representativos de la población general atendida con FA, dada la asociación entre FA y edad, y de ésta con la pluripatología.

La distribución de los pacientes por servicios fue algo desigual, aportando casi el 65% de la muestra los servicios de Neurología, lo que puede influir en los resultados, ya que estos departamentos atienden a población en prevención secundaria y, por tanto, con características sutilmente diferentes a la población atendida en los servicios de Medicina Interna; si bien se ha realizado el análisis por subgrupos.

Así, los pacientes atendidos en Medicina Interna eran mayores que los atendidos en Neurología, con más comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad arterial periférica, enfermedad vascular) y más pluripatología, lo que conlleva la toma de más número de fármacos y mayor estado de dependencia.

La mayoría de la muestra padece FA permanente, algo habitual en pacientes de estas características, siendo más frecuente este tipo de FA en los atendidos en Medicina Interna.

En cuanto a escalas de riesgo trombótico y hemorrágico, las puntuaciones eran mayores en los pacientes atendidos en Neurología debido al antecedente de accidente cerebrovascular previo, más frecuente entre los pacientes de este servicio.

Al analizar la población del estudio distribuida por sexos, se aprecia cómo los varones eran más jóvenes, menos dependientes y eran atendidos con mayor frecuencia en servicios de Neurología. Además, padecían menos comorbilidades como hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, pero más EPOC y cardiopatía isquémica que las mujeres. Del mismo modo, tenían mejores cifras de función renal que éstas. Respecto al riesgo trombótico los varones puntuaban menos en CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASc, sin diferencias estadísticamente significativas en riesgo hemorrágico con las mujeres y puntuaban más alto en el índice de comorbilidad de Charlson.

Al respecto del tipo de ACO que recibían los pacientes, de modo consistente a los patrones de prescripción en España, los AVK, en concreto el acenocumarol, eran los más pautados^{95, 99}. Si se pone el foco en este grupo de pacientes, se observa que la media del porcentaje de TRT en los pacientes que tomaban AVK era aproximadamente 56-60%.

Los pacientes atendidos en Medicina Interna llevaban más tiempo anticoagulados que los de Neurología y recibían con más frecuencia AVK, lo que podría estar determinado por la aceptación del Informe de Posicionamiento Terapéutico de prescripción financiada de los ACOD tras un ictus.

En el presente estudio, los ACOD se prescribían con más frecuencia que los AVK en pacientes con historia previa de ictus y en pacientes con alto riesgo tromboembólico. Dichos pacientes son los de mayor riesgo de recurrencia¹⁸, por lo que no sorprende que los ACOD sean más prescritos en ellos. Sin embargo, los AVK se prescribían en pacientes con más comorbilidades (ICC, EPOC, menores filtrados glomerulares) posiblemente por la mayor percepción de seguridad de los profesionales con el uso de los AVK en dichas poblaciones.

Estudios recientes como el XANTUS o el registro de ACOD de Dresden, analizan el uso de ACOD en la práctica clínica¹⁰⁰⁻¹⁰⁴. Comparando los resultados del presente estudio con los de los

estudios publicados, se aprecia un mayor porcentaje de pacientes con antecedente de ictus previo, posiblemente porque los pacientes atendidos en Neurología y Medicina Interna están en mayor riesgo y requieren un manejo clínico más complejo.

El ACOD más prescrito en la población estudiada fue rivaroxabán, debiendo reseñar que todavía no estaba comercializado edoxabán en España, por lo que no estaba representado en el estudio. Los pacientes que recibían dabigatrán tenían con más frecuencia antecedente de ictus isquémico, uso concomitante de antiagregantes plaquetarios y mayor EFG, mientras que la úlcera gástrica y duodenal fue más frecuente en los que tomaban apixabán, por tener un perfil de seguridad más ventajoso en este tipo de pacientes⁴¹.

2. Análisis de la satisfacción.

A la hora de elegir un tratamiento anticoagulante se deberían tener en cuenta las preferencias de los pacientes lo que incidiría, sin duda, en una mejor adherencia y cumplimiento terapéutico. Para ello se tendría que conocer previamente cómo es la satisfacción del paciente con dicho tratamiento, para poder individualizarlo en función de dichas variables. Así, se ha analizado el impacto de las preferencias del paciente en el tratamiento de la FA en diversos estudios^{105, 106}.

Al analizar la satisfacción de los pacientes del presente estudio, se encuentra que ésta era mayor en los pacientes atendidos en Neurología medida por ACTS Carga, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a los atendidos en Medicina Interna en cuanto a la puntuación de ACTS Beneficio. Esto se puede explicar, probablemente, por el perfil de pacientes que se atienden en Neurología, de menor edad y en prevención secundaria, que darían mayor importancia a la prevención de eventos futuros con el tratamiento, percibiendo una mayor satisfacción con el mismo.

Al analizar la muestra en función del sexo, se aprecia que los varones estaban más satisfechos en términos de ACTS Carga y EQ-5D que las mujeres, sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de escalas. Dichas diferencias podrían deberse a que los varones eran más jóvenes, menos dependientes y con menor riesgo trombótico.

El análisis de la satisfacción de acuerdo al tipo de ACO, mostraba que ésta era mayor en los pacientes que tomaban ACOD en todas las escalas empleadas salvo en términos de EQ-5D, donde no se alcanzaban diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los de diversos estudios previos^{79-84, 87, 88, 107, 108}, aunque realizados en poblaciones diferentes. En ellos se estudia la satisfacción con dichos tratamientos, incluso analizada en términos de ACTS, y muestran cómo ésta es mayor que con AVK, de modo similar a los resultados presentados.

El análisis de la población que recibía AVK de acuerdo al TRT según el método directo mostró que los pacientes controlados según este parámetro percibían menor carga con el tratamiento; del mismo modo, los que tuvieron un TRT controlado según el método de Rosendaal estaban más satisfechos en términos de EQ-5D. Estos resultados también coincidirían con los publicados en otros estudios^{95, 109-112}. Existen estudios realizados en pacientes en tratamiento con AVK⁷⁶ que muestran cómo los pacientes con mayor TRT están más satisfechos, pese a que la satisfacción con ellos es baja y menor que la que perciben los pacientes con otras enfermedades crónicas, distintas a la FA. Asimismo, la asociación entre el mejor control de INR y la mejor calidad de vida ha sido también reportada en otros estudios^{113, 114}.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las escalas de satisfacción entre los diversos ACOD estudiados, aspecto que podría estar condicionado por el escaso tamaño muestral para cada ACOD, en caso de que dichas diferencias existieran.

Si se analiza la escala ACTS en términos de Carga y Beneficio, se aprecia cómo la percepción de la carga era menor (mayor puntuación equivalente a una mayor satisfacción) en los pacientes atendidos en Neurología, que recibían ACOD, con mayor riesgo trombótico y hemorrágico (estos pacientes se podrían beneficiar más del tratamiento anticoagulante²⁶), menor pluripatología, mayor filtrado glomerular y con antecedente de ictus previo, mientras que la percepción del beneficio era mayor (mayor satisfacción) en los que tomaban ACOD.

Además, en el estudio se analizó el tiempo que llevaban los pacientes recibiendo anticoagulación. La calidad de vida asociada a la anticoagulación disminuye después del inicio de la terapia hasta prácticamente cumplir un año con la misma, mejorando a largo plazo tal y como muestran diversos estudios¹¹⁵⁻¹¹⁷. En el presente estudio, el tiempo medio en

tratamiento era de 37 meses, lo que supone una duración suficiente como para obtener conclusiones al respecto de la satisfacción con el mismo.

No todos los estudios sobre satisfacción con ACO en FA arrojan similares resultados. Así, el equipo de Ynsaurriaga⁶⁷ encontró que la calidad de vida empeoraba en los pacientes con FA, particularmente en los que tomaban tratamiento anticoagulante. De cualquier modo, los pacientes estudiados tomaban AVK. A día de hoy, se conoce que los ACOD presentan numerosas ventajas sobre los AVK y esto puede incidir en un aumento de la calidad de vida de los pacientes con FA. En el presente estudio, las escalas de ACTS Carga y ACTS Beneficio y la regresión logística mostraron que la satisfacción era mayor con ACOD que con AVK. Recientemente, estudios a pequeña escala, han sugerido que los ACOD se asocian a una mejor calidad de vida que los AVK¹¹⁸⁻¹²⁰. En un estudio de 80 pacientes, la media de la puntuación de ACTS Carga era más favorable en los pacientes con FA que recibían tromboprofilaxis con anticoagulantes diferentes a warfarina que en aquéllos que recibían warfarina¹²¹.

Son muchos los estudios que analizan el cambio de AVK a ACOD y cómo esta estrategia mejora la percepción de la satisfacción con el tratamiento. En el subestudio ACTS-XANTUS, el cambio de AVK a rivaroxabán sobre un total de 1291 pacientes consiguió resultados estadística y clínicamente significativos en la mejoría de las puntuaciones de ACTS Carga y Beneficio⁸³. Otro estudio llevado a cabo en pacientes que cambiaban de warfarina a rivaroxabán es el de Koretsune¹²², que arroja similares resultados, revelando una mejoría en los parámetros de satisfacción en términos de Carga y Beneficio en el cuestionario ACTS a los tres y seis meses del cambio. Sin embargo, hay estudios que muestran ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la satisfacción entre pacientes que toman warfarina y los que toman rivaroxabán, no encontrando tampoco diferencias en la tasa de abandono¹²³.

En un estudio de 200 pacientes tratados con AVK, más del 65% de los pacientes cambiarían a ACOD, particularmente aquéllos que estaban menos satisfechos con su tratamiento actual. El que no se requiera monitorización regular de laboratorio y el menor riesgo de sangrado eran los argumentos más potentes para plantearse cambiar a ACOD¹²⁴. Por el contrario, en otro estudio, los pacientes consideraban que la eficacia era más importante que la seguridad y ambas más importantes que los factores asociados a la comodidad (test sanguíneos, dosificación e interacciones con drogas y alimentos). El coste del tratamiento fue también

tenido en cuenta¹²⁵, aspecto que no se debe de obviar en ningún momento ya que, como demuestra el estudio publicado por Geng¹²⁶, puede ser determinante, ocasionando incluso el abandono del ACOD. El estudio de Bajorek¹²⁷ también arroja resultados interesantes sobre esta cuestión. En él se analiza la satisfacción de una cohorte de pacientes que recibía AVK o ACOD y se concluye que ésta era alta, estando la mayoría de los pacientes satisfecha con su tratamiento actual, siendo reacia al cambio de anticoagulante. Los pacientes con warfarina estaban algo menos satisfechos que los demás, pero preferían no cambiar de tratamiento debido a la familiaridad y la seguridad de los regulares controles de INR. Los que preferían ACOD citaban sangrados previos con warfarina e INR inestables como razones para cambiar a éstos, aunque también había pacientes que tomaban ACOD que preferían cambiar a warfarina, por la sensación de control con el INR, que percibían como una ventaja. Sólo los que habían tenido experiencias negativas con warfarina preferían claramente los ACOD.

Existen estudios que analizan incluso la importancia de la satisfacción en la aparición de eventos. Así, en una muestra extraída del registro SAKURA¹²⁸ se aprecia cómo la baja satisfacción medida por ACTS Beneficio predecía de modo independiente el ictus y embolia sistémica, no así la satisfacción medida en términos de Carga, si bien, otros estudios¹²⁹ muestran resultados contradictorios.

De cualquier modo, muchos factores podrían impactar en la satisfacción y deberían ser considerados cuando se prescribe un ACO. Esto es particularmente importante en ancianos polimedicados que suelen ser los atendidos en servicios como Medicina Interna. En una muestra grande de pacientes, la satisfacción y la calidad de vida eran mayores con ACOD que con AVK. El uso de AVK, pero no de ACOD, implicaba modificaciones importantes en estilo de vida que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida⁶⁷. Además, no mantener niveles de INR en el rango terapéutico se asocia a mayor ansiedad y peor calidad de vida, sobre todo, cuando las variaciones en los controles son grandes¹³⁰.

2.1. Satisfacción por preguntas concretas en los cuestionarios.

Con el objetivo de estudiar más profundamente cuáles son los aspectos del tratamiento anticoagulante a los que los pacientes dan mayor importancia en el día a día, se realizó un análisis de las diferentes escalas por cuestiones concretas con la muestra total, distribuida por servicios, por sexos y por tipo de ACO.

2.1.1. Muestra global y distribuida por servicios.

Al analizar la **escala de ACTS Carga** se encontró menor carga (mayor satisfacción) en los pacientes de Neurología en todas las preguntas, si bien mostraron mayor satisfacción dichos pacientes en sólo dos preguntas de ACTS Beneficio relativas a la satisfacción general con el tratamiento ACO y al impacto negativo que tenía el ACO en su vida (preguntas 16 y 17 del cuestionario). Esta mayor satisfacción con los ACO en Neurología se podría explicar por el perfil de pacientes que atienden, en prevención secundaria, en quienes la presencia de un evento previo les habría podido hacer entender y “asumir” la importancia de un tratamiento preventivo posterior con sus claras ventajas, pero también inconvenientes.

Los pacientes de la muestra global otorgaban mayor puntuación a las preguntas acerca de molestias ocasionadas por la aparición de moratones, molestias cotidianas (recordar la toma de la medicación, la dosis correcta...) y ocasionales (realizar controles en el médico, planificar el tratamiento mientras viaja...) del tratamiento, la preocupación que genera el tratamiento y la carga que supone el mismo.

Al analizar este aspecto por servicios se apreciaba que los pacientes de Neurología puntuaban con puntuaciones más altas las mismas preguntas que la población general, mientras que los de Medicina Interna añadían también la carga que produce la limitación en la realización de actividad física vigorosa, algo que resulta sorprendente dada la mayor edad de los pacientes atendidos en dicho servicio, que quizás tenga que ver con la actual mejora de la calidad de vida de los pacientes mayores y su mayor grado de actividad hasta edades más avanzadas.

En cuanto a las preguntas de ACTS Beneficio, los pacientes otorgaban puntuaciones medias muy similares en todas ellas.

Al analizar las puntuaciones del **cuestionario SAT-Q** por preguntas concretas, se aprecia cómo la muestra global puntuaba más alto preguntas relativas a calidad de vida desde que tomaban el tratamiento, alivio de síntomas de la enfermedad y necesidad de recordar la toma de la medicación, donde hay un porcentaje no desdeñable de pacientes

que consideraban que su calidad de vida había disminuido desde que tomaban el tratamiento y que éste no habría aliviado casi nada o nada los síntomas de la enfermedad (algo obvio ya que no es un tratamiento sintomático), con necesidad de recuerdo habitual de la toma del medicamento recetado.

Al analizar la muestra por servicios, los pacientes de Neurología estaban, en líneas generales, más satisfechos que los de Medicina Interna; además se añade que, en ambos grupos, existía un porcentaje apreciable de pacientes que consideraba poco cómoda o nada cómoda la toma del ACO, siendo mayor el porcentaje de pacientes en Medicina Interna que tenía esta percepción.

Analizando la **escala EQ-5D** se aprecia cómo los pacientes de Medicina Interna percibían peor calidad de vida, en líneas generales, que los de Neurología.

2.1.2. Muestra distribuida por sexos.

Las mujeres se mostraron menos satisfechas que los varones en cuanto a la molestia que les ocasionaba la aparición de moratones en la piel como efecto secundario del ACO, la imposibilidad para tomar otros tratamientos de modo conjunto, en cuanto a dificultades al seguir el tratamiento, el tiempo que exige éste, la preocupación que les generaba y la percepción de carga con la que asumían el tratamiento, sin diferencias estadísticamente significativas en el resto de preguntas.

Realizando similar estrategia a la realizada previamente, en la **escala ACTS Beneficio** los pacientes puntuaban de modo similar todas las preguntas, mientras que en la **escala ACTS Carga**, los varones puntuaban más alto en las preguntas acerca de las limitaciones que les producía el tratamiento en cuanto a lo que comen o beben, molestias cotidianas y ocasionales de la toma del tratamiento y preocupación y carga que supone el seguimiento del mismo. Por el contrario, las mujeres, además de puntuar alto también similares preguntas, no daban tanta importancia a las limitaciones respecto a ingesta de comidas o bebidas y otorgaban más importancia a la aparición de moratones.

Analizando la muestra por sexos en cuanto a la **escala SAT-Q** se aprecia mayor alivio sintomático en los varones, quienes mostraban mayor satisfacción al valorar la calidad de vida desde que tomaban el medicamento y el alivio sintomático. Las mujeres, por su

parte, daban mayor importancia además a la mejora tras la toma de medicación, considerando cómoda la administración del tratamiento.

Al analizar la **escala EQ-5D** por sexos, las mujeres mostraban una peor calidad de vida que los varones, quizás porque eran mayores que los varones, más dependientes y con mayor riesgo trombótico.

2.1.3. Muestra distribuida por tipo de ACO.

Cuando se analizaron las **escalas de ACTS** (tanto carga como beneficio) por preguntas individuales en los pacientes que recibían ACOD y en los que recibían AVK, se apreciaba que, en ambas escalas, estaban más satisfechos por cuestiones concretas, con la toma de ACOD que con AVK. Así, los pacientes que tomaban AVK se sentían más limitados para realizar actividades (tanto actividad física, como actividades habituales), más limitados por la aparición de hematomas, a la hora de tomar otros tratamientos, de comer o beber distintas sustancias y con mayores molestias cotidianas. Esto es algo que concuerda con la propia farmacocinética y farmacodinámica de los AVK, con mayor riesgo de interacciones, lo que obliga a un control más exhaustivo de los tratamientos concomitantes y de los alimentos que se ingieren. Asimismo, percibían mayor dificultad a la hora de seguir el tratamiento, con mayor exigencia de tiempo y mayor preocupación y frustración con el mismo, sintiendo un mayor impacto negativo y mayor carga genérica, algo también asumible con los AVK, dado el estrecho margen terapéutico, con necesidad de mayor escrupulosidad en la toma y las dosificaciones. Del mismo modo, percibían menor beneficio, mostrándose menos tranquilos con el tratamiento, menos satisfechos y con un menor impacto positivo del tratamiento en sus vidas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos respecto a la confianza en la protección que les confiere el tratamiento. El análisis estratificado en dos grupos arrojaba similares resultados, añadiendo diferencias estadísticamente no significativas en cuanto a la tranquilidad que sentían con el tratamiento ACO.

Analizando las preguntas concretas, se apreciaba cómo los que tomaban AVK puntuaban más alto en las preguntas relativas a la aparición de moratones con el ACO, las limitaciones en la comida y bebida y las molestias ocasionales y habituales producidas por la toma del tratamiento, mientras que los que tomaban ACOD puntuaban más alto

en las preguntas relativas a la aparición de moratones con el tratamiento y la limitación para participar en actividades vigorosas, quizás por recetarse sobre todo en pacientes en prevención secundaria con probable limitación ya de base por secuelas previas o más jóvenes, con mayor exigencia física.

Cuando se analizó la **escala SAT-Q** por preguntas concretas, se observaba que los pacientes que tomaban AVK estaban menos satisfechos que los que tomaban ACOD. Así, los pacientes que tomaban ACOD estaban más satisfechos con el tratamiento de modo general, percibían mayor beneficio respecto al esperado con el tratamiento, sentían una mayor eficacia, una mejor calidad de vida y un mayor alivio sintomático. Además, sentían que el tratamiento les limitaba menos el rendimiento, con menores efectos secundarios molestos y menores interferencias en su vida habitual. Respecto al cumplimiento del tratamiento, los que tomaban ACOD precisaban de un menor apoyo familiar para el recuerdo de la toma y consideraban más cómoda la toma del tratamiento. Los pacientes que tomaban AVK estaban menos satisfechos con el tiempo que les dedicaba el médico, con la escucha y con la información suministrada, pidiéndole con mayor frecuencia el cambio de tratamiento, algo que se antoja también asumible ya que, con los ACOD, más novedosos, los prescriptores probablemente se tomen más tiempo en explicarles la posología, los efectos adversos... No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos cuando se analizaron el sentimiento de mejoría tras la toma del tratamiento (algo entendible ya que no es un tratamiento sintomático que haga percibir por el paciente efecto inmediato alguno), el número de olvidos (si bien es mayor en el grupo que toma AVK), el pensamiento de abandono y la consideración de la importancia del mantenimiento del tratamiento para mantener la calidad de vida.

Al analizar las puntuaciones por preguntas en el **cuestionario EQ-5D** también se apreció mejor calidad de vida en los tratados con ACOD, alcanzando diferencias estadísticamente significativas en cuanto a percepción de dolor o malestar y sentimientos de ansiedad o depresión. Además, los que tomaban ACOD percibían mejoría de su estado general, comparando el estado actual con el que presentaban un año antes.

Al analizar las cuestiones a las que los pacientes daban mayor importancia, no se apreciaba, en las cuestiones de carga, que ninguna pregunta produjese una mayor preocupación en los pacientes que las demás, no alcanzando la puntuación de ninguna de ellas el umbral clínico establecido. Las preguntas de mayor puntuación eran las correspondientes a preocupación general respecto a la anticoagulación, aparición de molestias ocasionales y aparición de moratones. En cuanto a las preguntas de beneficio, no se podía escoger ninguna a la que los pacientes otorgasen mayor importancia.

En líneas generales, se apreciaba una mayor satisfacción, entendida como una percepción de menor carga y mayor beneficio, en los pacientes atendidos en Neurología (si bien la puntuación de la escala SAT-Q apreciaba mayor satisfacción en Medicina Interna), varones, que recibían ACOD sin diferencias en el tipo concreto de ACOD que recibieran (si recibían AVK estaban más satisfechos los que mantenían TRT controlado), sin pluripatología, con antecedente de ictus previo, mejor función renal y mayor riesgo trombótico y hemorrágico medido por las escalas habituales. Además, la escala SAT-Q apreciaba mayor satisfacción en aquellos pacientes menores de 75 años.

En los pacientes con enfermedades crónicas, los tratamientos han de ser simplificados para mejorar la adherencia. Los pacientes con FA parece que prefieren tratamientos que se antojan más sencillos de administrar^{131, 132}. Por ejemplo, la dosificación de los tratamientos crónicos en una dosis única se asocia con aproximadamente un 26% de probabilidades de mayor adherencia que los regímenes de toma dos veces al día¹³³.

Fortalezas y limitaciones.

Como este estudio se ha realizado en pacientes con FANV atendidos en Neurología y Medicina Interna en España, las conclusiones sólo pueden ser extrapoladas a pacientes con características similares, tanto clínicas como de cuidados de salud.

Del mismo modo, dichos resultados pueden ser extrapolados a pacientes similares a los de dicha cohorte, con pluripatología, comorbilidades asociadas a la edad avanzada e historia previa de ictus. Esto puede ser entendido como una limitación (porque no se pueden extrapolar los datos a cohortes diferentes) pero también como una fortaleza, ya que analiza

perfiles de pacientes muy habituales en consultas de Medicina Interna y Neurología, pocas veces valorados en estudios. De cualquier modo, se llevó a cabo un análisis de propensión para reducir los potenciales sesgos de selección.

Una limitación del estudio fue que se realizó en el seno de la validación de la escala ACTS⁹⁰, por lo que estos resultados derivan de análisis secundarios.

CONCLUSIONES

1. Descripción de los pacientes y del tratamiento anticoagulante:

- Los pacientes atendidos en Medicina Interna eran más frecuentemente mujeres, de mayor edad, con mayor dependencia funcional, más comorbilidades, pluripatología y polifarmacia que los atendidos en Neurología. Dado que el porcentaje de pacientes atendidos en Neurología que había sufrido un ictus previo era significativamente mayor, su riesgo trombótico también lo fue.
- Los pacientes de Medicina Interna llevaban más tiempo anticoagulados y era mayor la proporción en tratamiento con AVK.
- Los pacientes que tomaban ACOD eran más frecuentemente hipertensos, con antecedente de ictus previo, mejor función renal y con mayores puntuaciones en escalas trombóticas y del Índice de Charlson, mientras que los que recibían AVK tenían con más frecuencia antecedentes de ICC y EPOC.
- Cuando se analizaron los distintos tipos de ACOD, se apreciaba cómo el uso de dabigatrán era mayor en pacientes con antecedentes de ictus isquémico y filtrados glomerulares mayores, así como en pacientes con toma concomitante de antiagregantes plaquetarios, mientras que apixabán se pautaba en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica y duodenal más frecuentemente.

2. Satisfacción con el tratamiento anticoagulante:

- De forma general, la satisfacción con el tratamiento anticoagulante en la muestra estudiada era alta, independientemente del tratamiento recibido.
- La satisfacción fue mayor en los pacientes que recibían ACOD que AVK, sin diferencias entre los distintos ACOD; estos pacientes percibían menor carga, mayor beneficio con el tratamiento y mayor satisfacción con el sistema sanitario.
- No se demostraron diferencias en la calidad de vida entre ambos tipos de tratamiento.

- La satisfacción con el tratamiento anticoagulante fue mayor en los pacientes atendidos en Neurología en términos de percepción de carga con el tratamiento, atención del sistema sanitario y calidad de vida, sin diferencias estadísticamente significativas en percepción de beneficio, respecto a los pacientes atendidos en Medicina Interna.
- Los varones mostraron mayor satisfacción en términos de percepción de carga y de calidad de vida, sin diferencias estadísticamente significativas en términos de percepción de beneficio o satisfacción con el sistema sanitario respecto a las mujeres.
- En los pacientes que recibían AVK la satisfacción dependía del control de TRT.
- Ninguna cuestión sobre carga produjo una mayor preocupación significativa desde el punto de vista clínico. La pregunta que mayor puntuación obtuvo fue la referente a la preocupación general respecto a la anticoagulación, seguida de la relativa a la aparición de molestias ocasionales y a la aparición de moratones. Todas las preguntas sobre beneficios recibieron unas puntuaciones parejas, no pudiendo discriminar ninguna como más importante para el paciente.

En resumen, la satisfacción de los pacientes con FA en tratamiento anticoagulante, incluidos los pacientes más frágiles con pluripatología, fue mejor con la toma de ACOD.

ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario ACTS

Durante las últimas 4 semanas...	Nada en absoluto	Un poco	Moderadamente	Bastante	Muchísimo
1. ¿Cuánto le limita a participar en <u>actividades físicas vigorosas</u> (ejercicio, deportes, baile...), la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
2. ¿Cuánto le limita a participar en <u>sus actividades habituales</u> (trabajo, compras, labores domésticas...) la posibilidad de <u>sangrar</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
3. ¿Cuánto le molesta la posibilidad de aparición de <u>moratones</u> como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
4. ¿Cuánto le molesta <u>no poder tomar otros</u> medicamentos (aspirina) como resultado de su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
5. ¿Cuánto le limita su tratamiento anticoagulante <u>en lo que come y bebe</u> (incluyendo alcohol)?	1	2	3	4	5
6. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>cotidianos</u> de su tratamiento anticoagulante (recordar tomar su medicación a cierta hora, tomar la dosis correcta de su medicación, limitar lo que come y bebe (incluyendo alcohol)...)?	1	2	3	4	5
7. ¿Cuánta molestia (incomodidad) le causan los aspectos <u>ocasionales</u> de su tratamiento anticoagulante (la necesidad de análisis de sangre, ir o ponerse en contacto con el hospital/médico, hacer planes para el tratamiento mientras viaja...)?	1	2	3	4	5
8. ¿Cómo de difícil le resulta <u>seguir</u> su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
9. ¿Cuánto <u>tiempo le exige</u> su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
10. ¿Cuánto le <u>preocupa</u> su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
11. ¿Cuánto le <u>frustra</u> su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
12. ¿En qué medida considera que su tratamiento anticoagulante resulta una <u>carga</u> para usted?	1	2	3	4	5
13. En general , ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	1	2	3	4	5
14. ¿Hasta qué punto <u>confía</u> en que su tratamiento anticoagulante vaya a proteger su salud (evitar coágulos de sangre, apoplejía, infarto, trombosis venosa profunda (TVP), embolia)?	1	2	3	4	5
15. ¿Cuál es el grado de <u>tranquilidad</u> que siente gracias a su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
16. ¿Cuál es el grado de <u>satisfacción</u> con su tratamiento anticoagulante?	1	2	3	4	5
17. En general , ¿cuánto <u>impacto negativo</u> tiene su tratamiento anticoagulante en su vida?	1	2	3	4	5

ANEXO 2: Cuestionario SAT-Q

1. Indique su grado de satisfacción respecto al tratamiento que está siguiendo	
<input type="checkbox"/>	Completamente satisfecho
<input type="checkbox"/>	Muy satisfecho
<input type="checkbox"/>	Satisfecho
<input type="checkbox"/>	Poco satisfecho
<input type="checkbox"/>	Nada satisfecho
2. Indique hasta qué punto ha obtenido los beneficios que esperaba de este tratamiento cuando lo inició	
<input type="checkbox"/>	He obtenido muchos más beneficios de los esperados
<input type="checkbox"/>	He obtenido más beneficios de los esperados
<input type="checkbox"/>	He obtenido los beneficios de los esperados
<input type="checkbox"/>	He obtenido menos beneficios de los esperados
<input type="checkbox"/>	He obtenido muchos menos beneficios de los esperados
3. Indique su grado de satisfacción con la eficacia del medicamento para tratar su enfermedad	
<input type="checkbox"/>	Completamente satisfecho
<input type="checkbox"/>	Muy satisfecho
<input type="checkbox"/>	Satisfecho
<input type="checkbox"/>	Poco satisfecho
<input type="checkbox"/>	Nada satisfecho
4. Desde que toma el medicamento, piensa que su calidad de vida	
<input type="checkbox"/>	Ha mejorado mucho
<input type="checkbox"/>	Ha mejorado algo
<input type="checkbox"/>	Se mantiene igual
<input type="checkbox"/>	Ha disminuido algo
<input type="checkbox"/>	Ha disminuido mucho
5. Indique en qué medida el tratamiento alivia los síntomas de su enfermedad	
<input type="checkbox"/>	Completamente
<input type="checkbox"/>	Mucho
<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Casi nada
<input type="checkbox"/>	Nada en absoluto
6. ¿Se siente mejor después de tomar la medicación?	
<input type="checkbox"/>	Sí, completamente
<input type="checkbox"/>	Sí, mucho
<input type="checkbox"/>	Indiferente
<input type="checkbox"/>	No, casi nada
<input type="checkbox"/>	No, en absoluto
7. ¿El tratamiento limita su rendimiento personal del día a día (como por ejemplo en su capacidad de trabajo dentro y fuera del hogar)?	
<input type="checkbox"/>	Nada
<input type="checkbox"/>	Muy poco
<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Bastante
<input type="checkbox"/>	Mucho
8. ¿Ha producido su tratamiento algún efecto secundario molesto (por ejemplo: efecto sobre las horas de sueño y el descanso, las relaciones sexuales, el apetito...)?	
<input type="checkbox"/>	Nada
<input type="checkbox"/>	Muy poco
<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Bastante
<input type="checkbox"/>	Mucho
9. En general, valore el grado de interferencia que tiene el tratamiento sobre su vida familiar, amistades y tiempo de ocio	
<input type="checkbox"/>	Nula
<input type="checkbox"/>	Muy poca interferencia
<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Bastante interferencia
<input type="checkbox"/>	Mucha interferencia

Cuestionario SAT-Q continuación	
10. ¿Se olvida alguna vez de tomar la medicación?	
<input type="checkbox"/>	No, nunca
<input type="checkbox"/>	Muy pocas veces
<input type="checkbox"/>	Alguna vez
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	Siempre
11. ¿Con qué frecuencia tiene que recordarle su familia que se tome la medicación?	
<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	Muy pocas veces
<input type="checkbox"/>	Alguna vez
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	Siempre
12. Desde que está siguiendo su tratamiento actual, ¿ha pensado alguna vez en abandonarlo?	
<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	Muy pocas veces
<input type="checkbox"/>	Alguna vez
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	Siempre
13. Indique en qué medida considera importante continuar con su tratamiento para mantener en lo posible su calidad de vida	
<input type="checkbox"/>	Muy importante
<input type="checkbox"/>	Bastante importante
<input type="checkbox"/>	Indiferente
<input type="checkbox"/>	Poco importante
<input type="checkbox"/>	Nada importante
14. ¿Considera cómoda la forma de administración del medicamento?	
<input type="checkbox"/>	Sí, muy cómoda
<input type="checkbox"/>	Bastante cómoda
<input type="checkbox"/>	Indiferente
<input type="checkbox"/>	Poco cómoda
<input type="checkbox"/>	Nada cómoda
15. ¿Ha pedido alguna vez a su médico que le cambie la forma de administración del medicamento?	
<input type="checkbox"/>	Nunca
<input type="checkbox"/>	Muy pocas veces
<input type="checkbox"/>	Alguna vez
<input type="checkbox"/>	Bastantes veces
<input type="checkbox"/>	Siempre
16. Respecto al tiempo que le dedica su médico en consulta, ¿está usted?	
<input type="checkbox"/>	Completamente satisfecho
<input type="checkbox"/>	Muy satisfecho
<input type="checkbox"/>	Satisfecho
<input type="checkbox"/>	Poco satisfecho
<input type="checkbox"/>	Nada satisfecho
17. La información que recibe de su médico acerca de la enfermedad y el tratamiento es	
<input type="checkbox"/>	Muy adecuada
<input type="checkbox"/>	Adecuada
<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Poco adecuada
<input type="checkbox"/>	Nada adecuada
18. Indique su grado de satisfacción con la actitud del médico para escucharle, tener en cuenta sus demandas, necesidades y opiniones	
<input type="checkbox"/>	Completamente satisfecho
<input type="checkbox"/>	Muy satisfecho
<input type="checkbox"/>	Satisfecho
<input type="checkbox"/>	Poco satisfecho
<input type="checkbox"/>	Nada satisfecho

ANEXO 3: Cuestionario EQ-5D

1. Movilidad	
<input type="checkbox"/>	No tengo problemas para caminar
<input type="checkbox"/>	Tengo algunos problemas para caminar
<input type="checkbox"/>	Tengo que estar en la cama
2. Cuidado personal	
<input type="checkbox"/>	No tengo problemas con el cuidado personal
<input type="checkbox"/>	Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
<input type="checkbox"/>	Soy incapaz de lavarme o vestirme
3. Actividades cotidianas (trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)	
<input type="checkbox"/>	No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
<input type="checkbox"/>	Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
<input type="checkbox"/>	Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas
4. Dolor/malestar	
<input type="checkbox"/>	No tengo dolor o malestar
<input type="checkbox"/>	Tengo moderado dolor o malestar
<input type="checkbox"/>	Tengo mucho dolor o malestar
5. Ansiedad/depresión	
<input type="checkbox"/>	No estoy ansioso ni deprimido
<input type="checkbox"/>	Estoy moderadamente ansioso o deprimido
<input type="checkbox"/>	Estoy muy ansioso o deprimido
6. Comparado con mi estado general de salud durante los últimos 12 meses, mi estado de salud hoy es	
<input type="checkbox"/>	Mejor
<input type="checkbox"/>	Igual
<input type="checkbox"/>	Peor

ANEXO 4: Listado de investigadores colaboradores del Registro ALADIN

Antonio Pose, José Antonio Díaz, Manuel Rodríguez, Marta Pena, Susana Arias, Davinia Larrosa, Álvaro González, Elisa Rodríguez, Montserrat González, Dolores Fernández, Cristina Barbagelata, Natividad Raña, Santiago Freire, J Manuel Cerqueiro, Héctor Guerrero, Laura Ramos, Leticia Álvarez, José M^a de Lis, Carmen Caro, Manuel Seijo, Susana Mederer, Miguel Alberto de Zarraga, José Ferreiro, José M^a Terrero, Mónica Arias, Roberto Pérez, Joaquín Sánchez, José Maciñeiras, Julián Fernández, Fernando Jaén, David Esteva, Mónica Zamora, Nuria Navarrete, Javier García, Luis Mérida, Miguel Ángel Corrales, Raúl Quirós, Jesús Cantero, Fco Javier Barrero, Inmaculada Villegas, José Castro, Jesús Foronda, Dionisio Carrillo, Jesús Vega, José Antonio Trujillo, Manuel Montero, Ana Jurado, Carlos Sánchez, Eduardo Agüera-Morales, María Sánchez, Purificación Durán, Rafael Fernández de la Puerta, María Pérez de la Blanca, María Paz Martínez, Óscar Fernández, José Antonio Tamayo, Rafael Bustamante, Pedro Jesús Serrano, Antonio Arjona, Javier Fernández, Manuel Payan, Ricardo Gómez, Daniel Peña, Enrique Cabrerizo, Fernando Salgado, Radka Ivanova Georgieva, Antonio Gil-Núñez, Elena Bello, Fernando Díaz, Antonio Medina, Ana Castellano, Yesica Miranda, Óscar Fabre, Iluminada García Polo, Patricia Ibáñez, Clara Sainz, Fernando Sierra, Esther Aragón, Jaime Díaz, Fernando Aguilar, María Ángeles Ortega, José Antonio Egido, José Carlos Pontes, Miguel Ángel García, Francisco Cabrera, Blanca Batalla, Alex Culla, Carlos Molina, Alan Flores, Laia Seró, Marian Muchada, Pilar Meler, Sandra Boned-Riera, David Cánovas, Jordi Estela, Juli Font, Francisco Purroy, Ikram Benabdelhak, Jordi Sanahuja, Jaume Roquer, Ana Rodríguez, Ángel Ois, Elisa Cuadrado, Jordi Jiménez, Xavier Nogués, Jerzy Kuprinski, Antoni German, Daniel Irigoyen, Juan José Cara, María Angels Font, Sonia Huertas, Alejandro Martínez-Domeño, Juan Antonio Arroyo, Raquel Delgado-Mederos, Manuel Jesús Gómez-Choco, Juan José Mengual, Sonia M^a García, M^a del Mar Castellanos, Cecile Van Eedenburg, Imma Cañas, Jordi Espinosa, Santiago Montull, Helena Quesada, Xavier Ustrell, Christian Homedes, Irene Navalpotro, Jordi Casanova, Aida Pilar Lago, Carmen Morata, David Gorriz, Iván Moreno, José Tembl, Alejandro Ponz, M^a José Fonseca, Raquel Chamarro, Rosario Gil, Vicente Oliver, Ana Pampliega, Arturo Artero, Francesc Puchades, Lamberto Landete, Carlos Vilar, Carmen Jiménez, Bárbara Vives, M^a Dolores Moragues, Rosa Díaz, Silvia Tur, José Bernardo Escribano, César Lucas, Francisco Martínez, José Miguel Pons, Amparo Romero, David García, José Pérez, Ramón Villaverde, Salvadora Martínez, Aida Rodríguez, Carlos Tejero, Cristina Pérez, Enrique Mostacero,

Covadonga Fernández, Alain Luna, Tomás Pérez, Félix González, Ana de Arce, Maite Martínez, Noemí Díez, Jaime Gállego, Beatriz Zandio, María Herrera, Nuria Aymerich, Roberto Muñoz, Javier Marta, Jorge Artal, José M^a Errea, Juan José Timiraos, M^a Pilar Moreno, Mar Freijo, Juan Manuel García, M^a Carmen Gil, M^a Ángeles Revilla, Enrique Palacio, José Luis Vázquez, María Bestué, Ana Latorre, Eva Calvo, Laura Ballester, Marta Serrano, Jesús M^a Juega, M^a Ángeles López, Pablo Irimia, Laura Imaz, Blanca Fuentes, Borja Enrique Sanz, Luis Beltrán, Gerardo Ruiz, Patricia Martínez, Demetrio Sánchez, Emilio Barroso, Igor Molina, Marco Antonio Budiño, Jaime Masjuan, Alicia de Felipe, Consuelo Matute, Javier Tejada, Alberto Morán, Esther Fernández, M^a del Carmen Riveira, Joaquín Cernedo, Antonio Manquillo, Raquel González, José Carlos Fernández, Marta Guillan, Miguel Yebra, José M^a Trejo, Jesús Saiz, Juan Carlos Martínez-Acitores, Yolanda Bravo, Juan Francisco Arenillas, Ana Calleja, Elisa Cortijo, Javier Reyes, Luis López, Pedro Luis Muñoz, M^a Ángeles Fidalgo, Jacinto Hernández, José Carlos Gómez, José Carlos Morán, Sonia Gonzalo, Jorge Marrero, José Ángel Satué, Juan Carlos Belinchón, Francisco Moniche, Enrique Calderón, Irene Escudero, Javier de la Torre, Ignacio Casado, Joaquín Antón, Juan Carlos Portilla, Juan Luengo, Joan Rosal, Elena Calzado, Juan Carlos Anglada, Juan Girón, José M^a Ramírez, Agustín Pijierro, Ana Roa, Jorge Romero, Mariano Aguayo, Cristina Borrachero, Gema Sanz, M^a José Gómez, Miguel Ángel Rico, Antonio Cayon, Eduardo Carmona, Román Cerro, Rafael López, Alfonso Aguirre, Francisco Lozano, José M^a Rivera.

BIBLIOGRAFÍA

1. Josephson ME, Zimetbaum P. Taquiarritmias. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª edición. México: Mc. Graw Hill; 2006.1486-504.
2. Sabatel-Pérez F, Akerström F, Arias MA, Pachón M, Puchol A, Rodríguez Padial L. Anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular y con bajo riesgo. Med Clín (Barc). 2018;150:2-7.
3. Nicolás R, Seoane B, Vázquez P. Fibrilación auricular. En: Barba R, García de Casasola G, García D, de la Iglesia F, Pujol R, Torres Macho J, editores. Práctica clínica en Medicina Interna. Madrid: CTO Editorial; 2016.221-8.
4. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2014;130:e199–e267.
5. Wolf PA, Benjamin EJ, Belanger AJ, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J. 1996;131:790–5.
6. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2010;31:2369–429.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285:2370–5.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. Rev Esp Cardiol. 2017;70:50.e1-e84.
9. Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, LUKL J, Meinertz T, et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J. 2004;25:1385 –94.

10. Hindricks G, Piorkowski C, Tanner H, Kobza R, Gerds-Li JH, Carbucicchio C, et al. Perception of atrial fibrillation before and after radiofrequency cath-eter ablation: relevance of asymptomatic arrhythmia recurrence. *Circulation*. 2005;112:307–13.
11. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference ‘research perspectives in AF’. *Eur Heart J*. 2009;30:2969–77c.
12. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular out-comes. *Int J Cardiol*. 2015;191:172–7.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–93.
14. Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial Fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.
15. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic re-view and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520–6.
16. Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276–81.
17. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357–64.
18. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, De Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no

valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol* 2014;59:25-36.

19. Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, Degan D, Ornello R, Carolei A. The epidemiology of Atrial Fibrillation and stroke. *Cardiol Clin*. 2016;34:255-68.
20. Christiansen CB, Gerds TA, Olesen JB, Kristensen SL, Lamberts M, Lip GY, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study. *Europace*. 2016;18:1689-97.
21. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946–52.
22. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, Frobert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061–7.
23. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146:857–67.
24. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
25. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
26. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
27. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-72.

28. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurtry MS, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125–36.
29. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093-100.
30. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151:713-9.
31. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:395-401.
32. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:3258-64.
33. Aguilar M, Hart R. Antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001925.
34. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991;84:527–39.
35. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.
36. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.

37. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806–17.
38. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186.
39. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TTR score. *Chest*. 2013;144:1555-63.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
41. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
42. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
43. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
44. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:e125–e51.
45. Pan K-L, Singer DE, Ovbiagele B, Wu YL, Ahmed MA, Lee M. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005835.

46. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
47. Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Härtter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: the randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J*. 2012;163:931-937.e1.
48. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, Bhavane N, Schaubel DE, He K, et al. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation*. 2018;138:1519-29.
49. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 21 de noviembre de 2016. [consultado 14 mayo 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
50. Harrington AR, Armstrong EP, Nolan PE Jr, Malone DC. Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*. 2013;44:1676-81.
51. López-López JA, Sterne JAC, Thom HHZ, Higgins JPT, Hingorani AD, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis, and cost effectiveness analysis. *BMJ*. 2017;359:j5058.
52. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic

- review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21:1-386.
53. García-Peña AA. Evaluación de costo-efectividad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24:87-95.
54. González-Juanatey JR, Álvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, et al. Análisis coste-efectividad de dabigatrán para la prevención de ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:901–10.
55. Triana JJ, Castañeda C, Parada L, Otálora-Esteban M, Rosselli D. Costo-efectividad de dabigatrán comparado con warfarina para el tratamiento de pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23:82-6.
56. Hersi AS, Osenenko KM, Kherraf SA, Aziz AA, Sambrook RJ. Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2019;39:265-78.
57. Oyagüez I, Suárez C, López-Sendón JL, González-Juanatey JR, de Andrés-Nogales F, Suárez J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Apixaban Versus Edoxaban in Patients with Atrial Fibrillation for Stroke Prevention. *Pharmacoecon Open.* 2019. doi: 10.1007/s41669-019-00186-7.
58. de Jong LA, Groeneveld J, Stevanovic J, Rila H, Tieleman RG, Huisman MV, et al. Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. *PLoS One.* 2019;14:e0222658.
59. Barón Esquivias G, Escolar Albaladejo G, Zamorano JL, Betegón Nicolás L, Canal Fontcuberta C, de Salas-Cansado M, et al. Análisis coste-efectividad de apixabán frente a acenocumarol en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:680–90.
60. Soler-Martínez S. Sobre el coste-efectividad del dabigatrán. *Cartas al Editor / Rev Esp Cardiol.* 2013;66:510–6.
61. Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut.* 2004;53:40–4.

62. Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria*. 2009;41:637–45.
63. Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: Cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:120.
64. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
65. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health*. 1999;14:1-24.
66. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie KJ, Horne R, Cameron LD, Buick D. The revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychology and Health*. 2002;17:1–16.
67. Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: Focus on anticoagulation. *Future Cardiol*. 2014;10:381–93.
68. Brooks, R.: EuroQoL: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53–72.
69. Prins MH, Marrel A, Carita P, Anderson D, Bousser MG, Crijns H, et al. Multinational development of a questionnaire assessing patient satisfaction with anticoagulant treatment: the “Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire” (PACT-Q). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:9.
70. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24:385-96.
71. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: development and preliminary validation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;2-22.

72. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward H. Predictive validity of a medication adherence measure in a patient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10:348–54.
73. Rebollo P, Cuervo J, Villa G, Barreda MJ, Tranche S, Sánchez-Baragaño MA, et al. Desarrollo y validación de un cuestionario genérico para la evaluación de la satisfacción de los pacientes crónicos: Cuestionario SAT-Q. *Aten Primaria*. 2010;42:612–9.
74. Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, Perulero N, Ramirez P, Badia X. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2010;12:364–70.
75. Bakhai A, Sandberg A, Mittendorf T, Greiner W, Oberdiek AMS, Berto P, et al. Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:108.
76. Bartoli-Abdou JK, Patel JP, Xie R, Dzahini O, Vadher B, Brown A, et al. Associations between illness beliefs, medication beliefs, anticoagulation-related quality of life, and INR control: insights from the Switching Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:497–507.
77. Oh S, Kim JS, Oh YS, Shin DG, Pak HN, Hwang GS, et al. Quality of anticoagulation and treatment satisfaction in patients with non-valvular atrial fibrillation treated with vitamin K antagonist: result from the KOREan atrial fibrillation investigation II. *J Korean Med Sci*. 2018;33:e323.
78. Alegret JM, Viñolas X, Arias MA, Martínez-Rubio A, Rebollo P, Ràfols C, et al. New Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists: Benefits for Health-Related Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Med Sci*. 2014;11:680–4.
79. De Caterina R, Brüggengjürgen B, Darius H, Köhler S, Lucerna M, Pecun L, et al. Quality of life and patient satisfaction in patients with atrial fibrillation on stable vitamin K antagonist treatment or switched to a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant during a 1-year follow-up: A PREFER in AF Registry substudy. *Arch Cardiovasc Dis*. 2018;111(2):74–84.
80. Benzmira M, Bonnamour B, Duracinsky M, Lalanne C, Aubert JP, Chassany O, et al. Real-life experience of quality of life, treatment satisfaction, and adherence in patients

- receiving oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:79–87.
81. Hanon O, Chaussade E, Gueranger P, Gruson E, Bonan S, Gay A. Patient-reported treatment satisfaction with Rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. A French observational study, the SAFARI study. *PLoS ONE*. 2016;11:e0166218.
82. de la Figuera M, Cinza S, Marín N, Egocheaga I, Prieto MA. Perfil clínico de pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa atendidos en atención primaria. *Estudio SILVER-AP. Aten Primaria*. 2018;50:359-67.
83. Coleman CI, Haas S, Turpie AGG, Kuhls S, Hess S, Evers T, et al. Impact of switching from a vitamin K antagonist to Rivaroxaban on satisfaction with anticoagulation therapy: the XANTUS-ACTS Study. *Clin Cardiol*. 2016;39:565–9.
84. Okumura Y, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, Kuronuma K, Oiwa K, et al. Patient satisfaction with direct oral anticoagulants and warfarin. *Int Heart J*. 2018; 59:1266-74.
85. Attaya S, Bornstein T, Ronquillo N, Volgman R, Braun LT, Trohman R, et al. Study of warfarin patients investigating attitudes toward therapy change (SWITCH Survey). *Am J Ther*. 2012;19:432–5.
86. Elewa HF, DeRemer CE, Keller K, Gujral J, Joshua TV. Patients satisfaction with warfarin and willingness to switch to dabigatran: a patient survey. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;38:115–20.
87. Fumagalli S, Cardini F, Roberts AT, Boni S, Gabbai D, Calvani S, et al. Psychological effects of treatment with new oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation: a preliminary report. *Aging Clin Exp Res*. 2015;27:99–102.
88. Koretsune Y, Ikeda T, Kozuma K, Hirano T, Yasaka M, Kida M, et al. Patient satisfaction after switching from warfarin to apixaban in patients with nonvalvular atrial fibrillation: AGAIN study. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1987–96.
89. Almeida G de Q, Noblat L de A, Passos LC, do Nascimento HF. Quality of life analysis of patients in chronic use of oral anticoagulant: an observational study. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:91.

90. Suárez C, Pose A, Montero-Pérez Barquero M, Roquer J, Gállego J, Ràfols C, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:192–8.
91. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
92. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993;69:236–9.
93. Reig-Roselló G, Contreras MM, Suárez-Fernández C, González-Hernández A, Cardona P, Pons-Amate JM, et al. Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. *Rev Neurol*. 2017;65:361-7.
94. Contreras Muruaga MDM, Vivancos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2017;6:303-12.
95. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
96. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-atrial fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:S12–20.
97. Fabregat-Andrés Ó, Cubillos-Arango A, Chacón-Hernández N, Montagud V, Morell S, Fácila L. Prescripción de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular e ingreso previo en un servicio de cardiología. Experiencia en un hospital terciario. *Rev Clin Esp*. 2015;215:315-9.

98. Fuenzalida C, Coll-Vinent B, Navarro M, Cervera A, Camafort M, Mont L. Evolución temporal del tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular en un área sanitaria urbana. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:483-6.
99. Anguita-Sánchez M, Bertomeu-Martínez V, Cequier-Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
100. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al. XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1145–53.
101. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014;124:955–62.
102. Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K, Gelbricht V, Michalski F, Köhler C, et al. Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden NOAC Registry. *Thromb Haemost*. 2015;113:1247–57.
103. Álvarez-Otero J, de la Fuente-Aguado J, Arias-Castaño JC, González-González L, Puerta-Louro R, Araújo-Fernández S. Dabigatran: experience in standard clinical practice. *Rev Clin Esp*. 2015;215:385–90.
104. Beyer-Westendorf J, Werth S, Tittl L, Michalski F, Marten S, Weiss N. Real life efficacy and safety of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation – results of the prospective NOAC registry (NCT01588119). Presented at: The XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Toronto.
105. Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. Effects of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient-based decision analysis. *West J Med*. 2001;174:311–15.
106. Man-Son-Hing M, Gage BF, Montgomery AA, Howitt A, Thomson R, Devereaux PJ, et al. Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: implications for clinical decision making. *Med Decis Making*. 2005;25:548–59.

107. Suárez Fernández C, Castilla-Guerra L, Cantero Hinojosa J, Suriñach JM, Acosta de Bilbao F, Tamarit JJ, et al. Satisfaction with oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:267–74.
108. de la Figuera M, Prieto MA, Marín N, Egocheaga I, Cinza S; en nombre de los investigadores del estudio SILVER BRONCE-AP. Differences in the management of patients with atrial fibrillation according to whether primary care or the specialist initiates treatment with direct oral anticoagulants. The SILVER-AP and BRONCE-AP studies. *Semergen*. 2018;44:323-34.
109. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñiz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357–64.
110. Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J Thromb Haemost*. 2014;12:628–34.
111. Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira M da C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clin Ther*. 2012;34:1511–20.
112. Escobar C, Barrios V, Prieto L, Lobos JM, Polo J, Vargas D. Perception of Patients Regarding Burdens and Benefits of Vitamin K Antagonists Among Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2018;16:106-13.
113. Hasan SS, Teh KM, Ahmed SI, Chong DW, Ong HC, Naina B. Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. *Public Health*. 2015;129:954–62.
114. Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb Res*. 2014;133:550–4.

115. Marvig CL, Verhoef TI, de Boer A, Kamali F, Redekop K, Pirmohamed M, et al. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136:69–75.
116. Corbi IS, Dantas RA, Pelegriño FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2011;19:865–73.
117. Kooistra HA, Piersma-Wichers M, Kluin-Nelemans HC, Veeger NJ, Meijer K. Impact of Vitamin K Antagonists on Quality of Life in a Prospective Cohort of 807 Atrial Fibrillation Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9:388-94.
118. Turker Y, Ekinozu I, Aytekin S, Turker Y, Basar C, Baltaci D, et al. Comparison of changes in anxiety and depression level between dabigatran and warfarin use in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017;23:164–7.
119. Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P, Retornaz F. Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2015;13:45–54.
120. Alegret JM, Viñolas X, Arias MA, Martínez-Rubio A, Rebollo P, Ràfols C, et al. New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int J Med Sci.* 2014;11:680–4.
121. Coleman CI, Coleman SM, Vanderpoel J, Nelson W, Colby JA, Scholle JM, et al. Patient satisfaction with warfarin- and non-warfarin-containing thromboprophylaxis regimens for atrial fibrillation. *J Investig Med.* 2013;61:878–81.
122. Koretsune Y, Kumagai K, Uchiyama S, Yamashita T, Yasaka M, Watanabe-Fujinuma E, et al. Patient-reported treatment satisfaction with rivaroxaban in Japanese non-valvular atrial fibrillation patients: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:2157-64.
123. Ungar L, Rodriguez F, Hellkamp AS, Becker RC, Berkowitz SD, Breithardt G, et al. Patient-reported satisfaction and study drug discontinuation: Post-Hoc análisis of findings from ROCKET AF. *Cardiol Ther.* 2019;8:283-95.
124. Boom MS, Berghuis EM, Nieuwkerk PT, Pinedo S, Büller HR. When do patients prefer a direct oral anticoagulant over a vitamin K antagonist? *Neth J Med.* 2015;73:368–72.

125. Ghijben P, Lancsar E, Zavarsek S. Preferences for oral anticoagulants in atrial fibrillation: a best-best discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:1115–27.
126. Geng YP, Lan DH, Liu N, Du X, Zheng D, Tang RB, et al. Patient-Reported Treatment Satisfaction with Dabigatran versus Warfarin in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation in China. *Thromb Haemost*. 2018;118:1815-22.
127. Bajorek B, Saxton B, Anderson E, Chow CK. Patients' preferences for new versus old anticoagulants: a mixed-method vignette-based study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2018;17:429-38.
128. Hori K, Okumura Y, Koichi N, Yokoyama K, Matsumoto N, Tachibana E, et al. Association of patient satisfaction with direct anticoagulants and the clinical outcomes: Findings from SAKURA AF registry. *J Cardiol*. 2020;76:80-6
129. Perino AC, Shrader P, Turakhia MP, Ansell JE, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Comparison of patient-reported care satisfaction, quality of warfarin therapy, and outcomes of atrial fibrillation; findings from the ORBIT-Registry. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011205.
130. Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AH. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35:265–9.
131. Böttger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;40:406–15.
132. Wilke T, Bauer S, Mueller S, Kohlmann T, Bauersachs R. Patient Preferences for Oral Anticoagulation Therapy in Atrial Fibrillation: A Systematic Literature Review. *Patient*. 2017;10:17-37.
133. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau- Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675–90.

PUBLICACIONES DEL REGISTRO ALADIN

- Suárez C, Pose A, Montero-Pérez Barquero M, Roquer J, Gállego J, Ràfols C, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. Med Clin (Barc). 2016;147(5):192–8.
- **Contreras Muruaga MDM**, Vivancos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Comp Eff Res. 2017;6(4):303-12.
- Reig-Roselló G, **Contreras MM**, Suárez-Fernández C, González-Hernández A, Cardona P, Pons-Amate JM, et al. Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. Rev Neurol. 2017;65(8):361-7.
- **Contreras Muruaga MM**, Reig G, Vivancos J, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN. Rev Clin Esp. 2018;218(7):327-35.



Original

Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN



Carmen Suárez^{a,*}, Antonio Pose^b, Manuel Montero-Pérez-Barquero^c, Jaume Roquer^d, Jaime Gállego^e, Carles Ràfols^f, Daniel Cazorla^f y José Vivancos^g, en representación del Grupo de Trabajo Comité Científico Estudio ALADIN

^a Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Medicina Interna, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^d Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^e Neurología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^f Departamento Médico, Bayer Hispania, Barcelona, España

^g Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de abril de 2016

Aceptado el 26 de mayo de 2016

On-line el 14 de julio de 2016

Palabras clave:

Fibrilación auricular no valvular

Anticoagulación oral

Validación

ACTS

SAT-Q

EQ-5D-3L

R E S U M E N

Fundamento y objetivo: Validar el cuestionario de satisfacción Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en tratamiento con anticoagulantes orales atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología de España.

Métodos: Estudio transversal, multicéntrico, en el que se incluyeron 1.337 sujetos ≥ 18 años con FANV, en tratamiento con anticoagulantes orales ≥ 3 meses, atendidos en consultas de Medicina Interna o Neurología en España. Los pacientes completaron los cuestionarios ACTS, Self-Assessment of Treatment Questionnaire (SAT-Q) y EuroQol-5 dimensions (5Q-5D). La escala ACTS es un instrumento de satisfacción específico para la evaluación de la carga (mayor puntuación, menor carga) y beneficios (mayor puntuación, mayor beneficio) con el tratamiento anticoagulante. Se evaluaron las propiedades psicométricas del cuestionario de acuerdo con la teoría clásica de los test.

Resultados: El tiempo medio en cumplimentar el cuestionario fue $8,99 \pm 6,06$ min y el 63,70% de los pacientes precisaron ayuda para la cumplimentación del mismo. Existió una elevada concordancia entre las puntuaciones del test y el retest. La fiabilidad total (alfa de Cronbach) fue 0,95 en la escala Carga y 0,82 en la escala Beneficio. El modelo factorial resultó pertinente. Todas las correlaciones con el cuestionario SAT-Q fueron positivas, moderadas y estadísticamente significativas. Con respecto al cuestionario EQ-5D-3L, estas fueron positivas, bajas y estadísticamente significativas. La satisfacción de los pacientes fue mayor cuando estaban siendo tratados con anticoagulantes orales de acción directa.

Conclusiones: En pacientes con FANV en tratamiento con anticoagulantes orales, la versión en español del cuestionario ACTS fue fiable, válida y factible.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Validation of satisfaction questionnaire ACTS in outpatients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants in Spain. ALADIN Study

A B S T R A C T

Background and objective: To validate the satisfaction questionnaire Anti-Clot-Treatment Scale (ACTS) in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAf) treated with oral anticoagulants attended in Internal Medicine and Neurology departments in Spain.

Keywords:

Nonvalvular atrial fibrillation

Oral anticoagulation

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarez@salud.madrid.org (C. Suárez).

Validation
ACTS
SAT-Q
EQ-5D-3L

Methods: In this cross-sectional and multicenter study, 1,337 outpatients aged ≥ 18 years, with NVAf, treated with oral anticoagulants ≥ 3 months, attended in Internal Medicine and Neurology departments in Spain were analyzed. The patients completed ACTS, Self-Assessment of Treatment Questionnaire (SAT-Q) and EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) questionnaires. ACTS is a satisfaction tool that specifically analyzes burdens (higher score, lesser burden) and benefits (higher score, higher benefit) with anticoagulant treatment. The psychometric properties of the questionnaire were evaluated according to the classical test theory.

Results: The average time to complete the questionnaire was 8.99 ± 6.06 min and 63.70% of patients needed assistance to complete it. There was a high concordance between test and retest scores. Total reliability (Cronbach's alpha) was 0.95 in the ACTS Burdens scale and 0.82 in the ACTS Benefits scale. The factorial model was pertinent. All correlations with the SAT-Q questionnaire were positive, moderate and statistically significant. With regard to the EQ-5D-3L questionnaire, correlations were positive, low and statistically significant. Patient satisfaction was higher in the individuals being treated with new direct oral anticoagulants.

Conclusions: In patients with NVAf treated with oral anticoagulants, the Spanish version of ACTS questionnaire was reliable, valid and feasible.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se estima que la fibrilación auricular (FA) afecta aproximadamente al 2% de la población general, cifra que aumenta con la edad, la presencia de otras comorbilidades, así como en los estudios asistenciales frente a los poblacionales^{1,2}. En el estudio OFRECE, que se realizó para conocer la prevalencia de FA en sujetos > 40 años en España, esta fue del 4,4%³. El sujeto con FA suele ser un paciente complejo, frecuentemente pluripatológico y añoso, que en múltiples ocasiones es atendido en las consultas de Medicina Interna y Neurología⁴.

En la gran mayoría de los pacientes con FA va a ser necesaria la anticoagulación oral crónica para prevenir el riesgo de ictus^{2,5}. Clásicamente se han empleado los antagonistas de la vitamina K (AVK). Aunque eficaces, tienen importantes limitaciones que dificultan su uso en la práctica clínica^{2,6}. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado ser al menos tan eficaces como los AVK en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular (FANV), y tener un mejor perfil de seguridad^{7,8}. Además, no es necesario monitorizar rutinariamente su actividad anticoagulante y se pueden administrar a dosis fijas⁹. Estas diferencias podrían tener un impacto directo en la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes⁹. En este contexto, se requieren estudios que utilicen herramientas validadas que permitan evaluar estos aspectos para mejorar el tratamiento de esta población^{10,11}.

La *Anti-Clot Treatment Scale* (ACTS) es un instrumento de satisfacción específicamente diseñado para evaluar la carga y los beneficios que experimenta el paciente con respecto a su tratamiento anticoagulante oral. Aunque ha sido empleada en estudios observacionales, en estos no se incluyeron pacientes con FA. Tampoco se ha validado en población española¹². El objetivo principal del estudio ALADIN –vAlidación del cuestionario ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en consultas de medicina interna y Neurología de España– fue validar el cuestionario ACTS en pacientes con FA en tratamiento con anticoagulantes orales atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología de España. Como objetivos secundarios se incluyeron: comparar la carga y los beneficios con los anticoagulantes orales de pacientes atendidos en servicios de Medicina Interna y Neurología; estudiar la carga y los beneficios con los anticoagulantes orales en función de la edad, el sexo, la puntuación CHAD₂, CHA₂DS₂-VAsC y HAS-BLED, presencia de pluripatología, función renal, polimedicación, tipo de anticoagulante, grado de control INR (en pacientes con AVK) y antecedente de ictus; describir el perfil clínico del paciente con FA en tratamiento con anticoagulantes orales atendido en consultas de Medicina Interna y Neurología de España.

Métodos

En este estudio observacional y transversal participaron 63 servicios de Neurología y 41 de Medicina Interna de 74 centros de España. Los investigadores incluyeron consecutivamente a pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de FANV^{13,14}, atendidos en consultas de Medicina Interna o Neurología en España, en tratamiento estable con anticoagulantes orales ≥ 3 meses y que otorgasen el consentimiento informado por escrito. Se excluyeron los sujetos con estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiriese tratamiento específico (prótesis, valvuloplastia), con cualquier tipo de trastorno que alterase la capacidad del paciente para entender/cumplimentar los cuestionarios; los hospitalizados en el momento de la evaluación, que estuviesen participando en ensayos clínicos con los ACOD en los 6 meses previos; o con una esperanza de vida < 6 meses. Los pacientes se seleccionaron entre septiembre de 2014 y marzo de 2015. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid.

El estudio consistió en una única visita (para la evaluación de la fiabilidad test-retest fue necesaria una segunda cumplimentación exclusivamente del cuestionario a examen por parte de una proporción limitada de la muestra), sin que se realizara ningún tipo de intervención terapéutica específica. Durante la visita se recogió la información sobre variables sociodemográficas y clínicas (tratamientos, comorbilidades), escalas CHAD₂, CHA₂DS₂-VAsC y HAS-BLED¹⁴, índice de comorbilidad de Charlson¹⁵ y presencia de pluripatología¹⁶.

Los pacientes cumplimentaron los siguientes cuestionarios (en caso de que necesitasen ayuda para la cumplimentación de los mismos, una enfermera o el médico les explicaron verbalmente lo que se les preguntaba, resolviendo las dudas que presentasen):

- Cuestionario ACTS¹²: mide la carga y los beneficios de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales. Fue cumplimentado por los pacientes en la primera visita y en una selección en la visita retest, y hace referencia a las últimas 4 semanas antes de la visita. Compuesto por 17 ítems, con respuesta tipo Likert con 5 alternativas de respuesta entre 1 (nada) y 5 (muchísimo). Los 12 primeros ítems evalúan la carga que supone para el paciente la toma de tratamiento anticoagulante, la pregunta 13 evalúa de manera general el impacto negativo que tiene la toma de este tratamiento en su vida diaria, los ítems 14-16 evalúan los beneficios que le reporta la toma del tratamiento, y la pregunta 17 evalúa el impacto positivo del tratamiento en la vida del paciente (anexo 1). Carga: a mayor puntuación, menor carga; beneficio: a mayor puntuación, mayor beneficio. La traducción al castellano y la

validación lingüística del cuestionario ACTS fueron llevadas a cabo en 2012 por la empresa especializada Oxford Outcomes a petición del propietario, Bayer. La metodología para la traducción y validación siguió los estándares actualmente aceptados¹⁷⁻²⁰.

- *Self-Assessment of Treatment Questionnaire* (SAT-Q)¹⁰: instrumento de 18 preguntas con respuesta tipo Likert con 5 alternativas de respuesta relativas a la satisfacción del paciente con el tratamiento farmacológico, y la evaluación de su satisfacción con la atención en el servicio sanitario. A mayor puntuación, mayor satisfacción.
- Cuestionario *EuroQol-5 dimensions* (EQ-5D)¹⁰: instrumento genérico de medida de la calidad de vida relacionada con la salud. Proporciona 3 tipos de información: un perfil descriptivo de la calidad de vida del individuo, un valor de la calidad de vida global del individuo y una escala visual analógica de 0 a 100 (0 peor estado y 100 mejor estado de salud posible). Tanto el cuestionario SAT-Q como el EQ-5D han sido validados para su uso en español.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas recogidas, así como de las respuestas a las diferentes escalas. En el caso de las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación típica). Para las variables cualitativas se calculó la distribución de frecuencias (frecuencia absoluta y porcentaje). Para la comparación de 2 medias se realizó la t de Student o la U de Mann-Whitney en función de la distribución muestral. Para comparar porcentajes se empleó la prueba de la Chi cuadrado o de Fisher, en función del tamaño muestral. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS® versión 17.0.

En respuesta al objetivo principal del estudio, validar el cuestionario ACTS, se evaluaron de forma específica las siguientes propiedades psicométricas utilizando la teoría clásica de los test¹⁹:

- **Factibilidad:** se evaluó mediante el porcentaje de no respuesta en cada ítem así como por el tiempo de cumplimentación del cuestionario ACTS. Se evaluó además el efecto techo (porcentaje de pacientes con puntuación máxima) y el efecto suelo (porcentaje de pacientes con puntuación mínima) para cada ítem y para el cuestionario global.
- **Fiabilidad test-retest:** se calculó el coeficiente de correlación intraclase para las puntuaciones totales en el test y el retest del cuestionario ACTS en aquellos pacientes en los que no se produjeron cambios clínicamente significativos entre la primera y la segunda visita, que se realizó transcurridos 7-15 días desde la entrevista del estudio. Para este análisis se utilizó la respuesta a la subescala *Clinical Global Impression-Global Improvement* (CGI-GI) como criterio de estabilidad clínica de la muestra.
- **Fiabilidad de la consistencia interna:** se calculó el Alfa de Cronbach como indicador de la consistencia interna del cuestionario a examen con la finalidad de comparar los resultados con los obtenidos para la versión original¹², así como los índices de discriminación (correlación elemento-total corregida) de los ítems del cuestionario.
- **Validez de constructo:** la dimensionalidad de la prueba se analizó mediante el análisis factorial exploratorio con la finalidad de comprobar si la estructura del cuestionario replicaba la estructura obtenida en la versión original, en la que se identificaron 2 dimensiones: carga y beneficios¹².
- **Validez convergente:** se calculó el coeficiente de correlación de Spearman entre las puntuaciones de las escalas Carga y Beneficios del cuestionario ACTS y las puntuaciones totales del cuestionario SAT-Q, ambos relacionados con el nivel de satisfacción del paciente con el tratamiento. También se calculó la correlación de Spearman entre las puntuaciones de las escalas Carga y

Beneficios del cuestionario ACTS y la puntuación total del cuestionario EQ-5D-3L.

- **Validez de criterio:** se compararon las puntuaciones medias de los pacientes en las escalas Carga y Beneficios del cuestionario ACTS en grupos de acuerdo con: edad, servicio, tipo de anticoagulante, CHADS₂ y CHA₂DS₂-VASC, pluripatología y polimedicación, mediante la U de Mann-Whitney (2 grupos) y Kruskal-Wallis (más de 2 grupos), asumiendo que las puntuaciones no cumplían el supuesto de normalidad.

Resultados

Inicialmente se incluyeron 1.454 pacientes. Se excluyeron 117, bien por no cumplir los criterios de inclusión/exclusión, bien porque las variables no se recogieron de manera adecuada, por lo que finalmente se analizaron 1.337 (91,9%) pacientes (865 valorados en Neurología y 472 en Medicina Interna).

En cuanto a las características clínicas de la muestra, la edad media fue de $75,63 \pm 8,94$ años, el 55,8% eran varones, el 70,30% presentaba FA permanente, el 60,80%, antecedentes de ictus isquémico, el CHADS₂ medio fue $3,21 \pm 1,25$, el CHA₂DS₂-VASC $4,78 \pm 1,51$ y el HAS-BLED $2,01 \pm 0,85$. El 56,10% de los pacientes tomaba AVK y el resto, ACOD. El tiempo medio en tratamiento anticoagulante fue de $36,65 \pm 48,47$ meses y el número medio de comprimidos diarios, de $9,10 \pm 4,47$. El índice de comorbilidad de Charlson fue $2,02 \pm 1,57$.

Con respecto al cuestionario SAT-Q, la puntuación general fue $63,79 \pm 17,75$ (54,67 \pm 20,14 en la escala Efectividad y $82,49 \pm 17,31$ en la escala Comodidad/Conveniencia). En cuanto al cuestionario EQ-5D-3L, las puntuaciones medias de los pacientes fueron $75,58 \pm 20,88$ y $63,05 \pm 20,63$ para la puntuación total y la escala visual analógica, respectivamente.

Las puntuaciones medias del cuestionario ACTS en el momento de la visita (test) indicaron una elevada satisfacción de los pacientes con el tratamiento anticoagulante ($51,84 \pm 8,38$ en la escala Carga y $11,87 \pm 2,45$ en la escala Beneficios). El análisis del efecto techo y suelo se muestra en la [tabla 1](#). El tiempo medio que los pacientes tardaron en cumplimentar el cuestionario fue $8,99 \pm 6,06$ min, y el 63,70% de los pacientes precisaron ayuda en dicha tarea.

Para el análisis de la fiabilidad (test-retest) se consideraron válidos 78 pacientes (no se habían producido cambios clínicamente significativos de acuerdo con la subescala CGI-GI y cumplimentaron el cuestionario ACTS basal y a los 7-15 días). Se observó una elevada satisfacción de los pacientes con el tratamiento anticoagulante. Las puntuaciones obtenidas en el retest fueron ligeramente

Tabla 1
Factibilidad del cuestionario Anti-Clot Treatment Scale (test)

	Media \pm DT	Efecto suelo (%)	Efecto techo (%)
<i>Escala Carga</i>			
Ítem 1	$4,35 \pm 1,00$	1,30	68,30
Ítem 2	$4,48 \pm 0,89$	0,70	72,90
Ítem 3	$4,21 \pm 1,04$	1,30	59,80
Ítem 4	$4,37 \pm 1,00$	1,40	67,30
Ítem 5	$4,34 \pm 1,02$	1,70	66,80
Ítem 6	$4,27 \pm 1,01$	1,20	60,80
Ítem 7	$4,13 \pm 1,13$	1,70	59,20
Ítem 8	$4,57 \pm 0,81$	0,30	77,60
Ítem 9	$4,52 \pm 0,76$	0,30	71,40
Ítem 10	$3,99 \pm 1,19$	3,40	52,60
Ítem 11	$4,36 \pm 1,00$	1,40	69,00
Ítem 12	$4,25 \pm 1,04$	1,50	62,10
<i>Escala Beneficios</i>			
Ítem 14	$4,01 \pm 0,96$	3,20	32,20
Ítem 15	$3,94 \pm 0,91$	2,70	27,20
Ítem 16	$3,91 \pm 0,98$	3,30	29,70

Tabla 2
Fiabilidad (consistencia interna). Índices de discriminación

		Estadísticos total-elemento	
	Correlación elemento-total corregida	Correlación múltiple al cuadrado	Alfa de Cronbach si se elimina el elemento
<i>Escala Carga</i>			
Ítem 1	0,54	0,55	0,90
Ítem 2	0,57	0,57	0,90
Ítem 3	0,56	0,34	0,90
Ítem 4	0,58	0,37	0,90
Ítem 5	0,60	0,41	0,90
Ítem 6	0,68	0,51	0,90
Ítem 7	0,68	0,52	0,90
Ítem 8	0,66	0,50	0,90
Ítem 9	0,62	0,42	0,90
Ítem 10	0,67	0,53	0,90
Ítem 11	0,72	0,65	0,89
Ítem 12	0,74	0,65	0,89
<i>Escala Beneficios</i>			
Ítem 14	0,62	0,40	0,81
Ítem 15	0,75	0,57	0,68
Ítem 16	0,66	0,48	0,76

superiores a las obtenidas en el test (escala Carga $53,01 \pm 8,06$; escala Beneficios $12,51 \pm 2,31$). El 43,40% de los pacientes necesitó ayuda para cumplimentar el cuestionario. Existió una elevada concordancia (medidas promedio) entre las puntuaciones del test y las del retest: coeficientes de correlación intraclass 0,921 en la escala Carga y 0,793 en la escala Beneficios ($p < 0,001$ en ambos casos).

En cuanto a la valoración de la fiabilidad (consistencia interna), la total (Alfa de Cronbach) fue 0,95 en la escala Carga y 0,82 en la escala Beneficios, valores compatibles con una buena consistencia interna de las medidas. En la [tabla 2](#) se pueden observar los índices de discriminación de los ítems (correlación elemento-total corregida) de las escalas Carga y Beneficios del cuestionario ACTS. Todos los valores superaron el valor mínimo de 0,20 y estuvieron por encima de 0,50 (indicador de la elevada consistencia interna de ambas escalas).

Para el estudio de la validez de constructo, dado que en la prueba de esfericidad de Bartlett el valor del estadístico fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$), se rechazó la hipótesis nula y fue posible afirmar que existían correlaciones significativas entre las variables y, consecuentemente, el modelo factorial resultó pertinente. Los resultados también mostraron cómo los 2 componentes obtenidos explicaron un 54,98% de la variancia de las puntuaciones (39,47% para la escala Carga y 15,51% para la escala Beneficios). Todos los valores obtenidos en la matriz de componentes rotados estuvieron por encima de 0,60 ([tabla 3](#)).

En la [tabla 4](#) se muestran los datos relativos a la validez convergente, comparando los coeficientes de correlación de Spearman entre las puntuaciones de la escala ACTS y las puntuaciones de

Tabla 3
Validez de constructo. Pesos factoriales

Matriz de componentes rotados		
	Componente	
	1	2
Ítem 1	0,62	
Ítem 2	0,65	
Ítem 3	0,63	
Ítem 4	0,65	
Ítem 5	0,66	
Ítem 6	0,73	
Ítem 7	0,74	
Ítem 8	0,71	
Ítem 9	0,67	
Ítem 10	0,74	
Ítem 11	0,77	
Ítem 12	0,78	
Ítem 14		0,83
Ítem 15		0,89
Ítem 16		0,82

Método de extracción: análisis de componentes principales. Método de rotación: normalización Varimax con Kaiser.

los cuestionarios SAT-Q y EQ-5D-3L. Todas las correlaciones con el cuestionario SAT-Q fueron positivas, moderadas y estadísticamente significativas ($p < 0,01$): altas puntuaciones en el cuestionario ACTS (mayor satisfacción) se encontraban asociadas con un alto grado de satisfacción medido a través del cuestionario SAT-Q. En cuanto a la correlación con la puntuación total en el cuestionario EQ-5D-3L, las correlaciones fueron positivas, bajas y estadísticamente significativas, lo que indicó que la satisfacción de los pacientes también se encontraba asociada a la calidad de vida de los mismos.

Se estudió también la validez convergente/discriminante de los ítems del cuestionario ACTS mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman entre los ítems y la puntuación total en las escalas Carga y Beneficios ([tabla 5](#)). Todas las correlaciones de los ítems y la puntuación total de la escala a la que pertenecen fueron positivas, altas y estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Para la validez de criterio se compararon las puntuaciones medias de los pacientes en las escalas Carga y Beneficios del cuestionario ACTS de acuerdo con diferentes variables. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad en ninguna de las escalas del cuestionario ACTS ni tampoco en función de la polimedicación. En cambio, sí se encontraron diferencias significativas en función del servicio (en la escala Carga, los pacientes de Neurología mostraron una mayor satisfacción con el tratamiento anticoagulante), el tipo de tratamiento anticoagulante (la satisfacción de los pacientes fue mayor cuando estaban siendo tratados con los ACOD), la escala CHADS₂ (en la escala Carga, los pacientes con CHADS₂ > 2 se mostraron más satisfechos), la escala CHA₂DS₂-VASC (en la escala Carga, los pacientes con CHA₂DS₂-VASC > 3 se mostraron más satisfechos) y la presencia de pluripatología (en la escala Carga, los pacientes pluripatológicos

Tabla 4
Validez convergente. Cálculo de los coeficientes de correlación de Spearman entre las puntuaciones de la Anti-Clot Treatment Scale y las puntuaciones de los cuestionarios Self-Assessment of Treatment Questionnaire y EuroQol-5 dimensions

		SAT-Q puntuación general	SAT-Q puntuación global satisfacción	SAT-Q efectividad	SAT-Q efectos adversos	SAT-Q olvidos	SAT-Q comodidad/conveniencia	Puntuación total del cuestionario EQ-5D
Escala Carga	Coefficiente de correlación	0,482**	0,403**	0,159**	0,584**	0,204**	0,419**	0,185**
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Escala Beneficios	Coefficiente de correlación	0,540**	0,552**	0,323**	0,360**	0,220**	0,385**	0,147**
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 5

Validez convergente. Validez convergente/divergente de los ítems del cuestionario *Anti-Clot Treatment Scale*

Ítems	Escala Carga	Escala Beneficios
Ítem 1	0,623**	–0,187**
Ítem 2	0,612**	–0,188**
Ítem 3	0,619**	–0,182**
Ítem 4	0,620**	–0,190**
Ítem 5	0,634**	–0,229**
Ítem 6	0,691**	–0,262**
Ítem 7	0,729**	–0,272**
Ítem 8	0,615**	–0,299**
Ítem 9	0,601**	–0,256**
Ítem 10	0,743**	–0,237**
Ítem 11	0,731**	–0,281**
Ítem 12	0,751**	–0,299**
Ítem 14	0,160**	0,834**
Ítem 15	0,273**	0,871**
Ítem 16	0,384**	0,853**

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

mostraron una menor satisfacción con el tratamiento anticoagulante) (tabla 6).

Discusión

La mayoría de los estudios que han analizado el tratamiento antitrombótico en pacientes con FA se han centrado principalmente en el análisis tanto de su eficacia (prevención de las complicaciones tromboembólicas) como de su seguridad (hemorragias). Sin embargo, a pesar de su gran interés clínico, los estudios que han analizado el impacto del tratamiento anticoagulante sobre la calidad de vida, la satisfacción y la carga en el paciente con FA son limitados¹². Afortunadamente, parece que en los últimos años cada vez está adquiriendo más importancia este tipo de análisis, con recomendaciones específicas en algunas guías de práctica clínica²⁰. En consecuencia, tener unos instrumentos validados que nos permitan analizar esta situación en pacientes sometidos a este tipo de tratamiento crónico es imprescindible.

En la actualidad existen cuestionarios genéricos de calidad de vida, como el SF-36, o que valoran la satisfacción con el tratamiento, como el SAT-Q, o diseñados específicamente para analizar la calidad de vida en el paciente con FA, como el AF-QoL, o bien cuestionarios que valoran aspectos relacionados con la calidad de vida en pacientes anticoagulados, como el DASS o el PACT-Q^{10,21,22}. Aunque de gran utilidad, estos cuestionarios tienen importantes limitaciones a la hora de valorar al paciente con FA en tratamiento anticoagulante, bien porque algunos no están diseñados específicamente para analizar estos aspectos, bien porque aunque se han diseñado para estudiar específicamente el impacto del tratamiento anticoagulante, estos cuestionarios son relativamente complejos. Así, por ejemplo, la escala DASS, que analiza tanto los aspectos negativos como de la anticoagulación, posee 25 ítems. El PACT-Q está constituido por 27 ítems que se agrupan en 4 dominios (Expectativas del tratamiento, Conveniencia, Carga de enfermedad y tratamiento, y Satisfacción con el tratamiento anticoagulante)^{10,21,22}.

El cuestionario ACTS es una herramienta de satisfacción específicamente diseñado para valorar la carga y los beneficios de los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales, compuesto únicamente por 17 ítems. Esta escala ha sido validada en pacientes con trombosis venosa profunda, pero no en pacientes con FA, y en varios idiomas (alemán, italiano, francés, alemán e inglés), pero no en español¹². En consecuencia, ALADIN ha sido el primer estudio que ha validado el cuestionario ACTS en español, específicamente realizado en pacientes con FA en tratamiento anticoagulante. Existen otros cuestionarios, como SAFUCA, que incluye 25 ítems agrupados en 7 dimensiones (Eficacia de la medicación,

Tabla 6

Validez de criterio. Comparación de puntuaciones medias del cuestionario *Anti-Clot Treatment Scale* en las escalas Carga y Beneficios en función de diferentes variables

	Media ± DT	p
Edad		
<i>Carga</i>		
< 75 años	51,51 ± 8,33	0,079
≥ 75 años	51,97 ± 8,50	
<i>Beneficios</i>		
< 75 años	11,75 ± 2,55	0,242
≥ 75 años	11,97 ± 2,32	
Polimedicación		
<i>Carga</i>		
No	52,29 ± 8,32	0,197
Sí	51,77 ± 8,39	
<i>Beneficios</i>		
No	12,05 ± 2,52	0,083
Sí	11,83 ± 2,43	
Servicio		
<i>Carga</i>		
Neurología	53,38 ± 7,14	< 0,001
Medicina Interna	49,01 ± 9,67	
<i>Beneficios</i>		
Neurología	11,92 ± 2,49	0,112
Medicina Interna	11,78 ± 2,36	
Tipo de anticoagulante		
<i>Carga</i>		
ACOD	54,83 ± 6,11	< 0,001
AVK	49,50 ± 9,15	
<i>Beneficios</i>		
ACOD	12,36 ± 2,34	< 0,001
AVK	11,48 ± 2,46	
CHADS₂		
<i>Carga</i>		
0-1	50,26 ± 8,71	0,002
2	50,70 ± 8,88	
> 2	52,17 ± 8,25	
<i>Beneficios</i>		
0-1	11,55 ± 2,42	0,363
2	11,88 ± 2,25	
> 2	11,90 ± 2,44	
CHAD₂DS₂-VASc		
<i>Carga</i>		
0-2	49,34 ± 9,37	0,005
3	50,96 ± 8,83	
> 3	52,14 ± 8,28	
<i>Beneficios</i>		
0-2	11,70 ± 2,36	0,516
3	12,04 ± 2,35	
> 3	11,88 ± 2,44	
Paciente pluripatológico		
<i>Carga</i>		
No	52,59 ± 7,98	0,002
Sí	51,18 ± 8,41	
<i>Beneficios</i>		
No	11,91 ± 2,45	0,379
Sí	11,87 ± 2,32	

Comodidad de la medicación, Controles de anticoagulación, Interferencia de la medicación, Efectos indeseables, Seguimiento médico y Satisfacción general), y valora la satisfacción con los cuidados médicos²³. Por lo tanto, los diferentes cuestionarios, lejos de solaparse, aportan información complementaria.

El tamaño muestral sobre el que se realizó nuestra validación (n = 1.337) fue muy similar al del estudio de validación del cuestionario llevado a cabo en una muestra de pacientes con tromboembolismo venoso (n = 1.336)¹². Sin embargo, mientras que en nuestro estudio la validación se hizo solo en español, el estudio previo de validación se hizo en varios idiomas, lo que supone un valor añadido al aumentar la potencia estadística.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio presentaron una elevada comorbilidad (edad media 76 años, 61% con antecedentes de

ictus, índice de comorbilidad de Charlson 2,0) y un elevado riesgo de presentar sucesos tromboembólicos (CHADS₂ 3,2; CHAD₂DS₂-VASc 4,8). Esta población representa fielmente el tipo de pacientes con FA atendidos habitualmente en las consultas de Neurología y de Medicina Interna, y es bastante parecida a la población incluida en ensayos clínicos como el ROCKET-AF o el ENGAGE AF-TIMI 48^{24,25}.

En cuanto a los resultados de los cuestionarios obtenidos en nuestro estudio, la puntuación media de los pacientes en el SAT-Q puso de relieve una alta satisfacción de estos con el tratamiento farmacológico y la atención en el servicio sanitario, y los resultados del cuestionario EQ-5D-3L, una buena calidad de vida relacionada con la salud. El análisis descriptivo del cuestionario ACTS mostró una elevada satisfacción de los pacientes con el tratamiento anticoagulante. Es importante destacar que el tiempo medio en tratamiento anticoagulante fue de 36,65 meses y que esto pudo tener un impacto en la elevada satisfacción con el tratamiento anticoagulante. Es posible que si el tiempo hubiese sido menor, el grado de satisfacción con el tratamiento no hubiese sido tan elevado.

Con respecto a la validación del cuestionario ACTS, en relación con su factibilidad, los resultados obtenidos fueron muy similares a los de la validación original de la prueba, con efectos suelo y techo bajos en ambas escalas¹². Otro aspecto relevante es que aunque los pacientes tenían una elevada edad e importantes comorbilidades, el tiempo medio de cumplimentación de la prueba podría considerarse aceptable (9 min), si bien un elevado porcentaje de pacientes necesitó ayuda para cumplimentarla. Es muy probable que en pacientes menos complejos el tiempo de cumplimentación fuese menor.

Los resultados del análisis de fiabilidad y los índices de discriminación pusieron de relieve la elevada consistencia interna del cuestionario. El estudio de la fiabilidad test-retest evidenció que el cuestionario ACTS era un instrumento de evaluación estable en aquellos pacientes en los que no se produjeron cambios clínicamente relevantes desde la primera visita, con una elevada concordancia entre las puntuaciones obtenidas en el test y el retest. De hecho, los resultados replicaron en gran medida la fiabilidad original del cuestionario¹². La estructura factorial observada (validez de constructo) permitió confirmar la presencia de las 2 dimensiones hipotetizadas (Carga y Beneficios) con pesos factoriales superiores a los obtenidos en la validación original de la prueba¹².

En cuanto al estudio de la asociación entre el cuestionario ACTS y los cuestionarios SAT-Q y EQ-5D, todas las correlaciones obtenidas fueron positivas, estadísticamente significativas y, en general, superiores a las obtenidas en el estudio de validación original, en el que se estudió el grado de asociación entre las puntuaciones del cuestionario ACTS y el cuestionario de satisfacción TSQM II¹².

El estudio de la validez de criterio del cuestionario ACTS mostró cómo la satisfacción con el tratamiento anticoagulante fue superior en los pacientes tratados con ACOD, observándose diferencias estadísticamente significativas en las 2 escalas (Carga y Beneficios), lo que podría estar en relación con las ventajas que poseen los ACOD sobre los AVK⁹, tanto las objetivas como las percibidas por el propio paciente. Esto se corresponde con publicaciones recientes que muestran cómo en comparación con los AVK, el tratamiento con ACOD se asocia con menos ansiedad y depresión²⁶.

Aunque la evaluación psicométrica del cuestionario ACTS fue relativamente extensa, la principal limitación de este estudio es que esta se realizó en una población de pacientes con FA con ciertas características clínicas (pacientes atendidos en las consultas de Medicina Interna y Neurología). En consecuencia, sería interesante realizar futuros análisis en otros subgrupos de pacientes con FA. No obstante, la calidad de los análisis realizados y el tamaño muestral empleado, que fue similar al del estudio de validación previo¹², pero solamente en español, han ayudado a reducir esta posible limitación. Por otra parte, los resultados muestran que existe un efecto techo especialmente en los ítems de carga, por lo que es posible que

el cuestionario no discrimine bien en el entorno de los valores máximos. Dado que el objetivo principal del estudio fue la validación del test ACTS en español, y no el análisis de subgrupos, la información relativa a este aspecto debe tomarse con cautela. No obstante, el análisis de subgrupos realizado en el presente trabajo fue uno de los objetivos secundarios del mismo. Finalmente, aproximadamente el 64% de los pacientes precisaron ayuda para cumplimentar el cuestionario. Aunque en todos los cuestionarios la posibilidad de recibir ayuda para su cumplimentación es posible, la autoadministración es la mejor forma de realización.

Conclusiones

El presente estudio aporta información fundamental sobre la satisfacción experimentada por el paciente con FA en tratamiento con anticoagulantes orales atendido en consultas de Medicina Interna y Neurología de España, validando una herramienta sencilla y rápida que facilita y mejora la evaluación en la práctica clínica habitual en esta población.

Conflicto de intereses

El estudio ALADIN fue financiado por Bayer.

Content Ed Net (Madrid) proporcionó asistencia editorial en la redacción y la publicación de este artículo.

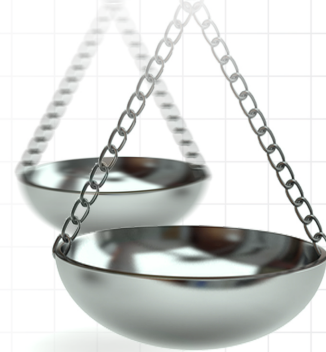
Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.05.024>.

Bibliografía

1. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:639–54.
2. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:47–53.
3. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259–69.
4. Rodríguez-Mañero M, Bertomeu-González V, Cordero A, Moreno-Arribas J, Mazón P, Fácila L, et al. Trends in clinical profile and medical treatments of atrial fibrillation patients over the last 10 years. *Rev Port Cardiol*. 2013;32:103–9.
5. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8 2 Suppl 1:S12–20.
6. Bahri O, Roca F, Lechani T, Druesne L, Jouanny P, Serot JM, et al. Underuse of oral anticoagulation for individuals with atrial fibrillation in a nursing home setting in France: Comparisons of resident characteristics and physician attitude. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:71–6.
7. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955–62.
8. Suárez-Fernández C, Roldán V, Vivancos J. Aspectos prácticos de la administración de rivaroxabán. *Rev Neurol*. 2013;57:411–21.
9. Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: A once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:129–41.
10. Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: Focus on anticoagulation. *Future Cardiol*. 2014;10:381–93.
11. Bamber L, Wang MY, Prins MH, Ciniglio C, Bauersachs R, Lensing AW, et al. Patient-reported treatment satisfaction with oral rivaroxaban versus standard therapy in the treatment of acute symptomatic deep-vein thrombosis. *Thromb Haemost*. 2013;110:732–41.
12. Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) in clinical trials: Cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:120.
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso

- de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013. [consultado 5 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
14. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719–47.
 15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
 16. SEMI, semFYC, FAECAP. Proceso asistencial de pacientes con enfermedades crónicas complejas y pluripatológicas. [consultado 5 Abr 2016]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/desarrollo-guias-practica-clinica-pacientes-comorbilidad-pluripatologia.pdf>
 17. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: Report of the ISPOR Task Force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005;2:94–104.
 18. Wild D, Eremenco S, Mear I, Martin M, Houchin C, Gawlicki M, et al. Multi-national trials-recommendations on the translations required, approaches to using the same language in different countries, and the approaches to support pooling the data: The ISPOR Patient-Reported Outcomes Translation and Linguistic Validation Good Research Practices Task Force report. *Value Health*. 2009;12:430–40.
 19. Novich M. The axioms and principal results of classical test theory. *J Math Psychol*. 1966;3:1–18.
 20. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006;4:79.
 21. Samsa G, Matchar DB, Dolor RJ, Wiklund I, Hedner E, Wygant G, et al. A new instrument for measuring anticoagulation-related quality of life: Development and preliminary validation. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:22.
 22. Prins MH, Marrel A, Carita P, Anderson D, Bousser MG, Crijns H, et al. Multinational development of a questionnaire assessing patient satisfaction with anticoagulant treatment: The 'Perception of Anticoagulant Treatment Questionnaire' (PACT-Q). *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:9.
 23. Anguita M, Marín F, Roldán I, Cequier A, Bertomeu V, Muñoz J. Satisfacción con el cuidado médico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:537–9.
 24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
 25. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
 26. Turker Y, Ekinozu I, Aytekin S, Turker Y, Basar C, Baltaci D, et al. Comparison of changes in anxiety and depression level between dabigatran and warfarin use in patients with atrial fibrillation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015. Aug 14 [Epub ahead of print].



Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Journal of **Comparative Effectiveness Research**

Aim: To compare the satisfaction of patients treated with vitamin K antagonists (VKA) with that of patients treated with direct oral anticoagulants (DOACs) and to determine the impact on quality of life of both treatments in patients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods:** Cross-sectional multicenter study in which outpatients with NVAF completed the ACTS (Anti-Clot Treatment Scale), SAT-Q (Satisfaction Questionnaire) and EQ-5D-3L (EuroQol 5 dimensions questionnaire, 3 level version) questionnaires. **Results:** The study population comprised 1337 patients, of whom 587 were taking DOACs and 750 VKAs. Compared with VKAs, DOACs were more commonly prescribed in patients with a history of stroke and in patients with a higher thromboembolic risk. The study scores were as follows: SAT-Q: 63.8 ± 17.8 ; EQ-5D-3L total score: 75.6 ± 20.9 ; visual analog scale: 63.1 ± 20.6 ; ACTS Burdens: 51.8 ± 8.4 and ACTS Benefits: 11.9 ± 2.4 . The ACTS Burdens score and ACTS Benefits score were higher with DOACs than with VKAs (54.83 ± 6.11 vs 49.50 ± 9.15 ; $p < 0.001$ and 12.36 ± 2.34 vs 11.48 ± 2.46 ; $p < 0.001$ respectively). **Conclusion:** NVAF patients treated with oral anticoagulants had many comorbidities and a high thromboembolic risk. Satisfaction and quality of life with oral anticoagulants were high, although they were both better with DOACs than with VKAs.

First draft submitted: 3 November 2016; Accepted for publication: 13 February 2017; Published online: 29 March 2017

Keywords: ACTS • atrial fibrillation • benefit • burdens • EQ-5D-3L • oral anticoagulation • quality of life • satisfaction • SAT-Q

Atrial fibrillation (AF) is associated with a fivefold excess risk of stroke [1–4]. Except when contraindicated, chronic oral anticoagulants are the therapy of choice for reducing the risk of thromboembolic complications in most patients with AF [2,3]. Vitamin K antagonists (VKAs) have traditionally been used for this purpose. In fact, they reduce the risk of stroke effectively, with a relatively low risk of bleeding [5]. However, VKAs have many limitations, including a narrow therapeutic window, variability of response, large number of interactions with foods or other drugs and the need for coagulation monitoring, dose adjustments and dietary restrictions [6]. These limitations most likely have a direct

impact on the quality of life and satisfaction of patients taking VKAs [7].

New direct oral anticoagulants (DOACs) are at least as effective as warfarin for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular AF (NVAF), although they have a better safety profile, including a lower risk of intracranial bleeding [8]. Importantly, since DOACs have a wide therapeutic window and a predictable anticoagulant effect, no monitoring of anticoagulant activity is required, fixed doses can be prescribed and no food restrictions are necessary [6]. Therefore, DOACs may impact satisfaction and quality of life differently than VKAs [7].

M^a del Mar Contreras Muruaga^{*1}, José Vivancos², Gemma Reig², Ayoze González³, Pere Cardona⁴, José M^a Ramírez-Moreno⁵, Joan Martí⁶, Carmen Suárez Fernández¹ & on behalf of the ALADIN Study Investigators[†]

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

³Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital San Roque Las Palmas, Las Palmas, Spain

⁴Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge (HUB), Barcelona, Spain

⁵Unidad de Ictus. Servicio de Neurología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Hospital Universitario Infanta Cristina, Madrid, Spain

⁶Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

[†]For the full list of investigators, please see the 'Investigators' section.

*Author for correspondence: mar.contreras4@gmail.com

Future
Medicine

part of fsg

Even though improving the quality of life of patients with chronic conditions should be considered a target in itself, few data are available on the impact of anticoagulation therapy on satisfaction and quality of life in patients with AF [7]. The objective of the ALADIN trial was to validate the Anti-Clot Treatment Scale (ACTS) questionnaire in outpatients with AF treated with oral anticoagulants attended in internal medicine and neurology departments in Spain [9]. The results for validation of the ACTS questionnaire were recently published. The objectives of the present study were to analyze the impact of treatment with oral anticoagulants (VKAs and DOACs) on quality of life, satisfaction and patients' perception of the burdens and benefits of anticoagulation therapy and to identify the factors associated with these variables.

Methods

ALADIN was an observational cross-sectional study of 1337 patients from 63 neurology departments and 41 internal medicine departments in Spain. The study population comprised patients aged 18 years or older who had NVAF [3], had been treated with oral anticoagulants for at least 3 months before the inclusion and had been seen at internal medicine and neurology departments in Spain. The exclusion criteria were mitral stenosis or other significant valvulopathy that required specific treatment (implantation of a prosthetic heart valve, valvuloplasty), inability to complete the specific questionnaires, hospitalization at inclusion, participation in a clinical trial involving the use of DOACs in the 6 months before inclusion and limited life expectancy. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain. All patients signed the written informed consent document before inclusion.

Recruitment was between September 2014 and March 2015. The study involved a single visit that coincided with one of the patient's regular follow-up visits. No specific diagnostic or therapeutic intervention was performed during the study. Data were collected from the medical history and an interview with the physician and entered into a case report form. The data recorded were sociodemographic data (age, sex, weight, marital status and occupation), AF data (date of diagnosis and type of AF), comorbidities, treatments (type of oral anticoagulant, time in therapeutic range in those patients taking VKAs and concomitant drugs), Charlson comorbidity index [10], as well as the CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores [3]. Polypathology was defined as the presence of at least two symptomatic chronic diseases with numerous decompensations that negatively impact functional capacity and require frequent medical attention [11]. To

assess patients' control of the international normalized ratio (INR), the time within the therapeutic range was calculated by both the direct method (percent time with INR values within the therapeutic range) and the Rosendaal method [12]. Adequate control of INR was defined as time in the therapeutic range $\geq 60\%$ according to the direct method and $\geq 65\%$ according to the Rosendaal method [3]. Polymedication was defined as using five or more prescription drugs. In addition, the physician's opinion on the importance of oral anticoagulant dosing was also sought.

All patients completed the ACTS, SAT-Q (Satisfaction Questionnaire) and EQ-5D-3L (EuroQol 5 dimensions questionnaire, 3 level version) [9]. ACTS is a patient-reported measure of satisfaction with anticoagulant treatment. It includes 12 items that assess the burdens of anticoagulant treatment and three items that assess the benefits of anticoagulant treatment. Patients are required to report their experiences with anticoagulant therapy during the previous 4 weeks on a 5-point scale of intensity (from none at all [1 point] to extreme [5 points]). The ACTS Burdens total score ranges from 12 to 60 (reverse-scored: higher score indicates lesser burden [higher satisfaction] with anticoagulant treatment), and the ACTS Benefits total score ranges from 3 to 15 (direct-scored: higher score implies higher benefit [higher satisfaction] with anticoagulant treatment) [9]. The SAT-Q is a tool that analyzes patient satisfaction with medication and healthcare. It ranges from 0 to 100 points, and a higher score represents greater satisfaction with treatment [7,9,13]. The EQ-5D-3L is a standardized instrument for use as a generic measure of health-related quality of life and of health outcomes. On the visual analog scale, quality of life and health ranged from 0 to 100, with 100 representing the best health imaginable and 0 the worst health imaginable [7,9,13].

Statistical analysis

In the descriptive analysis, quantitative variables were described with measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation) and qualitative variables were described as absolute (n) and relative frequencies (%). The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the distribution. In the bivariate analysis of two means, a parametric test (*t* test) or nonparametric test (Mann–Whitney test) was applied based on the sample distribution. Depending on the sample size, percentages were compared using the chi-square test or Fisher exact test. A logistic regression analysis was performed to identify those variables associated with satisfaction, quality of life and perception of burdens and benefits of anticoagulation therapy (EQ-5D-3L). The independent variables included in

the logistic regression analysis were ACTS Burdens, ACTS Benefits, department, type of oral anticoagulant, age, sex, CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED, Charlson comorbidity index, polymedication, renal function and history of stroke. To perform the logistic regression analysis, SAT-Q data were converted into a categorical variable (satisfaction: yes [percentile ≥ 75]/no [percentile < 75]). Propensity score matching based on multivariate analysis was performed to minimize potential selection bias. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The statistical analysis was performed using SPSS for Windows, version 17.0 (SPSS, IL, USA).

Results

The study population comprised 1337 patients, of whom 865 (64.7%) were from the department of neurology and 472 (35.3%) were from the department of internal medicine. Paroxysmal AF was reported in 26.5% of patients, persistent AF in 6.2% and permanent AF in 70.3%. As for therapy, 750 patients

(56.1%) were taking VKAs (91.9% acenocoumarol and 8.1% warfarin), and 587 patients (43.9%) were taking DOACs (42.6% rivaroxaban, 29.5% apixaban and 27.9% dabigatran). Mean time on anticoagulant therapy was 36.7 ± 48.5 months (52.28 months with VKAs and 17.07 months with DOACs). The total number of daily pills was 9.1 ± 4.5 .

Analysis of the clinical characteristics of the study population according to the type of oral anticoagulant (DOACs vs VKAs) revealed that hypertension and history of stroke were more common in patients receiving DOACs than in those taking VKAs (Table 1). Similarly, the estimated glomerular filtration rate, mean CHADS₂ score, CHA₂DS₂-VASC score and Charlson comorbidity index were higher in patients taking DOACs. In contrast, heart failure and chronic obstructive pulmonary disease were more common in patients taking VKAs.

Among patients taking VKAs, 8.1% were receiving warfarin and the remaining 91.9% were receiving

Table 1. Clinical characteristics of the study population according to the type of oral anticoagulant (direct oral anticoagulant vs vitamin K antagonist).

Variable	Total (n = 1337)	DOAC (n = 587; 43.9% [†])	VKA (n = 750; 56.1% [†])	p-value [‡]
Age (years)	75.0 \pm 8.9 [¶]	76.1 \pm 8.5	75.3 \pm 9.2	0.170
Sex, male (%)	55.8	54.5	56.8	0.462
Hypertension (%)	85.3	87.5	83.6	0.045
Prior ischemic stroke (%)	60.8	71.2	52.6	0.000
Heart failure (%)	25.7	22.9	27.9	0.041
COPD (%)	16.1	13.3	18.3	0.020
eGFR (ml/min/1.73 m ²):	64.6 \pm 19.6 [¶]	66.9 \pm 19.5	61.8 \pm 20.6	0.000
– <30 ml/min/1.73 m ² (%)	3.6	1.9	5	0.003
– 31–59 ml/min/1.73 m ² (%)	29	24.4	32.7	0.001
– ≥ 60 ml/min/1.73 m ² (%)	66.8	73	61.8	0.000
Mean CHADS ₂ score	3.2 \pm 1.3 [¶]	3.4 \pm 1.2	3 \pm 1.3	0.000
Mean CHA ₂ DS ₂ -VASC score	4.8 \pm 1.5 [¶]	5.03 \pm 1.4	4.6 \pm 1.5	0.000
Mean HAS-BLED score	2.0 \pm 0.9 [¶]	2.5 \pm 1.3	2.6 \pm 1.5	0.776
Charlson comorbidity index	2.0 \pm 1.6 [¶]	2.2 \pm 1.7	2 \pm 1.6	0.042
Polypathology (%)	38.9	42.5	43.1	0.882
Dementia (%)	3.2	3.4	3.1	0.807
Anemia (%)	14.2	15.2	13.3	0.339
No dependency (%)	71	68.5	73	0.068
Partial dependency (%)	25	27.2	23.3	0.087
Total dependency (%)	4	4.3	3.8	0.652

[†]27.9% of patients were taking dabigatran, 42.6% rivaroxaban and 29.5% apixaban.

[‡]91.9% of patients were taking acenocoumarol and 8.1% warfarin.

[§]p-value of DOAC versus VKA.

[¶]Mean \pm standard deviation.

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; DOAC: Direct oral anticoagulant; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; VKA: Vitamin K antagonist.

Table 2. Clinical characteristics according to the type of direct oral anticoagulant.

Variable	Dabigatran (n = 163)	Rivaroxaban (n = 249)	Apixaban (n = 173)	p-value [†]
Age (years)	75.9 ± 8.3 [‡]	75.6 ± 9.4	76.3 ± 7.6	0.314
Sex, male (%)	55.6	53.7	55.2	0.913
Prior ischemic stroke (%)	78.4	64.4	74	0.006
eGFR (ml/min/1.73 m ²):	70 ± 18.4 [‡]	67.7 ± 20.3	64.3 ± 22	0.005
– <30 ml/min/1.73 m ² (%)	0.6	1.6	3.5	0.151
– 31–59 ml/min/1.73 m ² (%)	17.6	24.1	30.8	0.02
– ≥60 ml/min/1.73 m ² (%)	81.8	73.5	64.5	0.002
Mean CHADS ₂ score	3.4 ± 1.2 [‡]	3.3 ± 1.1	3.5 ± 1.2	0.067
Mean CHA ₂ DS ₂ -VASC score	5.1 ± 1.5 [‡]	4.9 ± 1.4	5.1 ± 1.5	0.235
Mean HAS-BLED score	2.6 ± 1.3 [‡]	2.4 ± 1.3	2.4 ± 1.1	0.449
Charlson comorbidity index	2.3 ± 1.8 [‡]	2.1 ± 1.7	2.3 ± 1.7	0.089
Polymedication	81.6	78.3	82.7	0.497
Antiplatelet drugs (%)	14.8	5.2	7.6	0.003
Gastric and duodenal ulcers (%)	2.0	5.8	8.5	0.037
Anemia (%)	11.3	14.3	20.2	0.073

[†]p-value of dabigatran versus rivaroxaban versus apixaban.
[‡]Mean ± standard deviation.
DOAC: Direct oral anticoagulant; eGFR: Estimated glomerular filtration rate.

ing acenocoumarol. The mean HAS-BLED score was higher in patients taking acenocoumarol (2.65 ± 1.49 vs 2.29 ± 1.43 ; $p < 0.05$), although hypertension was more common in patients taking warfarin (93.3% vs 82.9%; $p < 0.05$). No other significant differences were found between the groups.

The mean percent time in the therapeutic range among patients taking VKAs was $56.0 \pm 23.8\%$ according to the direct method and $60.3 \pm 26.1\%$ according to the Rosendaal method. Patients with a shorter time in the therapeutic range had a higher mean HAS-BLED score ($p < 0.001$).

Analysis of the clinical characteristics of patients according to the type of DOAC (rivaroxaban vs apixaban vs dabigatran) revealed that a history of ischemic stroke, concomitant use of antiplatelet drugs and estimated glomerular filtration rate ≥ 60 ml/min/1.73 m² were more common in patients taking dabigatran (Table 2). The presence of gastric and duodenal ulcers was more frequent in patients taking apixaban.

The mean SAT-Q score was 63.8 ± 17.8 (54.7 ± 20.1 on the Effectiveness scale and 82.5 ± 17.3 on the Convenience scale). The mean total EQ-5D-3L score was 75.6 ± 20.9 and the visual analog scale score was 63.1 ± 20.6 . At the time of the visit, the ACTS Burdens score was 51.8 ± 8.4 and the ACTS Benefits score was 11.9 ± 2.4 .

As for satisfaction, the ACTS Burdens score was higher in patients from the neurology department, in

patients taking DOACs and in patients with no polypathology, history of stroke, higher estimated glomerular filtration rate and higher CHADS₂, CHA₂DS₂-VASC and HAS-BLED scores (Table 3). The ACTS Benefits score was higher in patients taking DOACs than in patients taking VKAs.

The logistic regression analysis performed with data from the SAT-Q showed that the variables associated with greater satisfaction were treatment with DOACs, care in an internal medicine department and higher scores in both the ACTS Burdens and the ACTS Benefits scales (Table 4). Propensity score matching based on the multivariate analysis was performed to minimize potential selection bias (OR: 1.07; 95% CI: 1.003–1.15; $p = 0.042$).

Analysis of satisfaction according to the type of oral anticoagulant based on the SAT-Q questionnaire, the ACTS Burdens scale and the ACTS Benefits scale showed that satisfaction was greater in patients taking DOACs (Table 5). According to the EQ-5D-3L questionnaire, patients taking VKAs with a longer time in the therapeutic range (Rosendaal method) were more satisfied (77.91 ± 19.88 vs 72.79 ± 21.19 ; $p < 0.05$). Finally, among patients taking DOACs, satisfaction with treatment was independent of the type of DOAC (Table 6). However, 81.3% of physicians considered that compared with the twice-daily dose, taking medication only once daily was important or very important.

Discussion

Clinical trials and observational studies have focused mainly on analyzing the efficacy (reduction of throm-

boembolic complications) and safety (risk of bleeding) of antithrombotic therapy, but not on satisfaction, quality of life or perception of the burdens and benefits of

Table 3. Variables associated with satisfaction according to the ACTS Burdens scale and ACTS Benefits scale.

Variables	ACTS burdens (Mean \pm SD; p- value [†])	ACTS benefits Mean \pm SD; p-value [†])
Department:		
– Neurology department	53.38 \pm 7.14	11.92 \pm 2.49
– Internal medicine department	49.01 \pm 9.67	11.78 \pm 2.36
	0.000	0.112
Type of oral anticoagulant:		
– DOAC	54.83 \pm 6.11	12.36 \pm 2.34
– VKA	49.50 \pm 9.15	11.48 \pm 2.46
	0.000	0.000
CHADS ₂ :		
– 0–1	50.26 \pm 8.71	11.55 \pm 2.42
– 2	50.70 \pm 8.88	11.88 \pm 2.25
– >2	52.17 \pm 8.25	11.90 \pm 2.44
	0.02	0.363
CHA ₂ DS ₂ -VASC:		
– 0–2	49.34 \pm 9.37	11.70 \pm 2.36
– 3	50.96 \pm 8.83	12.04 \pm 2.35
– >3	52.14 \pm 8.28	11.88 \pm 2.44
	0.005	0.516
HAS-BLED:		
– 0–1	50.49 \pm 9.03	11.82 \pm 2.34
– 2–3	52.53 \pm 8.02	11.92 \pm 2.48
– >3	49.69 \pm 8.71	11.71 \pm 2.10
	0.000	0.385
Polypathology:		
– No	52.59 \pm 7.98	11.91 \pm 2.45
– Yes	51.18 \pm 8.41	11.87 \pm 2.32
	0.02	0.379
eGFR (ml/min/1.73 m ²):		
– <30	48.42 \pm 8.71	11.67 \pm 2.11
– 30–59	51.19 \pm 8.56	11.73 \pm 2.39
– \geq 60	52.25 \pm 8.29	11.94 \pm 2.48
	0.01	0.097
Prior stroke:		
– No	50.20 \pm 9.33	11.79 \pm 2.37
– Yes	52.92 \pm 7.55	11.91 \pm 2.5
	0.000	0.224

[†]p-value between the previous rows.

DOAC: Direct oral anticoagulant; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; SD: Standard deviation; VKA: Vitamin K antagonist.

Table 4. Factors associated with satisfaction with treatment according to the SAT-Q (logistic regression analysis).				
Variables	Odds ratio	95% CI	Regression coefficient	p-value
DOACs [†]	1.07	1.003–1.15	0.07	0.042
ACTS Benefits scale	1.64	1.46–1.84	0.49	<0.001
Neurology department	0.64	0.43–0.96	-0.45	0.032
ACTS Burdens scale	1.11	1.07–1.15	0.10	<0.001
[†] Estimation of treatment effect adjusted by Propensity Score Matching. ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; DOAC: Direct oral anticoagulant.				

anticoagulants [7]. Importantly, the preferences of patients regarding their antithrombotic therapy should also be considered when selecting the most appropriate treatment. Interestingly, the impact of patients’ preferences on the treatment of AF has been analyzed [14,15].

We studied more than 1300 outpatients with NVAF treated with oral anticoagulants in neurology and internal medicine departments in Spain. Compared with other observational studies, the patients in our study had a worse clinical profile, with a higher risk of thromboembolic and bleeding events [16,17]. These differences could be explained by the fact that the patients were recruited only from neurology and internal medicine departments. The interest of our data lies in the fact that these patients have more risk factors and comorbidities. With regard to the type of oral anticoagulant, our data showed that DOACs were prescribed more frequently than VKAs in patients with a history of stroke and in patients with a higher thromboembolic risk. Compared with warfarin, DOACs significantly reduce the risk of stroke and systemic embolic events by 19%, the risk of hemorrhagic stroke by 51% and the risk of intracranial hemorrhage by 52% [8]. Since patients with a history of stroke and patients with higher CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scores are at the highest risk of recurrence [4], it is not surprising that DOACs were more commonly prescribed in this population.

Consistent with prescription patterns in Spain, acenocoumarol was the most commonly prescribed VKA. Mean percent time in the therapeutic range for patients taking VKAs was approximately 56–60%. The vari-

ous studies that have analyzed control of anticoagulation in patients with NVAF taking VKAs show that anticoagulation control rates are similar to those we detected [16,18–20]. Of note, patients with a longer time in the therapeutic range (Rosendaal method) were more satisfied according to the EQ-5D-3L questionnaire. The association between better control of INR and better quality of life has also been reported by other authors [21,22].

We analyzed clinical characteristics according to the type of DOAC. Recent studies, such as XANTUS or the Dresden DOAC registry, analyzed the use of DOACs in clinical practice [23–27]. Compared with these studies, we found a higher risk of stroke, possibly because patients who attend the neurology and internal medicine departments are at a greater risk and require more complex clinical management.

Our study specifically analyzed satisfaction, quality of life and patients’ perception of the burdens and benefits of oral anticoagulants. We found that both satisfaction with oral anticoagulation and quality of life were high. Quality of life associated with anticoagulation therapy diminishes after initiation of therapy, although it improves in the long term [28]. Similarly, short-term anticoagulation therapy (<1 year) has been associated with poorer quality of life [29]. In our study, mean time on anticoagulants was approximately 37 months.

The ACTS Burdens score was higher in individuals with a higher thromboembolic risk. This is not surprising, since these patients may benefit more from anticoagulant therapy [3].

Table 5. Anti-Clot Treatment Scale, SAT-Q and EQ-5D-3L scores according to the type of oral anticoagulant.				
Variables	TOTAL (n = 1337) [†]	DOACs (n = 587) [†]	VKAs (n = 750) [†]	p-value [‡]
Mean SAT-Q score	63.79 ± 17.75	70.21 ± 14.87	58.72 ± 18.20	<0.001
Mean EQ-5D-3L score	75.58 ± 20.88	76.26 ± 20.63	75.05 ± 21.07	0.297
Mean ACTS Burdens score	51.84 ± 8.38	54.8 ± 6.1	49.5 ± 9.2	<0.001
Mean ACTS Benefits score	11.87 ± 2.45	12.4 ± 2.3	11.5 ± 2.5	<0.001
[†] Mean ± standard deviation. [‡] p-value of DOACs versus VKA. DOAC: Direct oral anticoagulant; VKA: Vitamin K antagonist.				

Table 6. ACTS, SAT-Q and EQ-5D-3L scores according to direct oral anticoagulant.

Variables	Dabigatran [†]	Rivaroxaban [†]	Apixaban [†]	p-value
Mean SAT-Q score	69.7 ± 15.63	70.62 ± 13.69	69.62 ± 15.91	0.879
Mean EQ-5D-3L score	74.75 ± 19.86	78.33 ± 20.79	75.06 ± 21.04	0.065
Mean ACTS Burdens score	55.54 ± 5.33	54.58 ± 6.24	54.36 ± 6.82	0.299
Mean ACTS Benefits score	12.26 ± 2.48	12.42 ± 2.13	12.33 ± 2.53	0.918

[†]Mean ± standard deviation.

Ynsaurriaga *et al.* [7] found that quality of life was impaired by AF, particularly in patients taking anticoagulation therapy [7]. However, the patients studied were taking VKAs. DOACs have relevant advantages over VKAs and this could lead to improved quality of life in patients with AF. In our study, the ACTS Burdens and ACTS Benefits scales and the logistic regression analysis showed that satisfaction was greater with DOACs than with VKAs. In recent years, small-scale studies have suggested that DOACs are associated with a better quality of life than VKAs [30–32]. In a study of 80 patients, mean ACTS Burden scores were more favorable in patients with AF receiving nonwarfarin thromboprophylaxis than in those receiving warfarin-based prophylaxis [33]. In the XANTUS-ACTS sub-study, switching from a VKA to rivaroxaban (n = 1291) yielded statistically and clinically significant improvements in the ACTS Burdens and Benefits scores [34]. In a study of 200 patients treated with VKAs, up to 65% of patients stated that they would change to DOACs, particularly those who were less satisfied with their current treatment. No requirement for regular laboratory monitoring and a lower risk of bleeding were the most important arguments for switching to a DOAC [35]. In contrast, in another study, patients considered efficacy to be more important than safety and both considerably more important than convenience-related factors (blood tests, dose frequency and interactions with drugs and food). Cost of treatment was also taken into account [36]. Therefore, many factors could impact satisfaction and should be considered when prescribing an oral anticoagulant. This is particularly relevant in polymedicated elderly patients [13]. In a large sample of patients, we found that satisfaction and quality of life were higher with DOACs than with VKAs. The use of VKAs, but not DOACs, implies relevant behavior and lifestyle modifications that may have a negative impact on quality of life [7]. In addition, not maintaining INR levels close to recommended targets has been associated with increased anxiety and poorer quality of life, particularly when variations are high [37]. No significant differences were observed for quality of life with DOACs. However, our study was not specifically designed for this purpose. In summary, the quality

of life of patients with AF receiving anticoagulation therapy, including frail patients with polypathology, is improved by DOACs.

Finally, although satisfaction with treatment was independent of the type of DOAC, more than 80% of physicians considered that compared with twice daily dosing, taking medication once daily was important or very important. In patients with chronic conditions, treatment must be simplified to improve adherence. It has been reported that patients with AF seem to prefer treatment options which are easier to administer [38]. Thus, in patients with NVAf, once daily dosing regimens for chronic medications are associated with an approximately 26% higher likelihood of adherence than twice-daily regimens [39].

Since this study was performed in NVAf patients attended in neurology or internal medicine departments in Spain, the conclusions can only be extended to patients with a similar clinical profile and health-care system. Thus, our data can be extended to patients with polypathology, comorbidities associated with advanced age or a history of stroke. Nevertheless, we performed propensity score matching to reduce potential selection bias. The other limitations of the present study were addressed in a study of the validation of the ACTS SAT-Q [9].

Conclusion

Satisfaction and quality of life were better in patients taking DOACs. Being attended in the internal medicine department and achieving higher scores in both the ACTS Burdens and ACTS Benefits scales were associated with greater satisfaction. Most physicians considered that compared with twice-daily dosing, taking medication only once daily was important or very important.

Investigators

Antonio Pose, José Antonio Díaz, Manuel Rodríguez, Marta Pena, Susana Arias, Davinia Larrosa, Álvaro González, Elisa Rodríguez, Montserrat González, Dolores Fernández, Cristina Barbagelata, Natividad Raña, Santiago Freire, J Manuel Cerqueiro, Héctor Guerrero, Laura Ramos, Leticia Álvarez, José M^a de Lis, Carmen Caro, Manuel Seijo, Susana Mederer, Miguel Alberto

de Zarraga, José Ferreiro, José M^a Terrero, Mónica Arias, Roberto Pérez, Joaquín Sánchez, José Maciñeiras, Julián Fernández, Fernando Jaén, David Esteve, Mónica Zamora, Nuria Navarrete, Javier García, Luis Mérida, Miguel Ángel Corrales, Raúl Quirós, Jesús Cantero, Fco Javier Barrero, Inmaculada Villegas, José Castro, Jesús Foronda, Dionisio Carrillo, Jesús Vega, José Antonio Trujillo, Manuel Montero, Ana Jurado, Carlos Sánchez, Eduardo Agüera-Morales, María Sánchez, Purificación Durán, Rafael Fernández de la Puerta, María Pérez de la Blanca, María Paz Martínez, Óscar Fernández, José Antonio Tamayo, Rafael Bustamante, Pedro Jesús Serrano, Antonio Arjona, Javier Fernández, Manuel Payan, Ricardo Gómez, Daniel Peña, Enrique Cabrerizo, Fernando Salgado, Radka Ivanova Georgieva, Antonio Gil-Núñez, Elena Bello, Fernando Díaz, Antonio Medina, Ana Castellano, Yesica Miranda, Óscar Fabre, Iluminada García Polo, Patricia Ibáñez, Clara Sainz, Fernando Sierra, Esther Aragón, Jaime Díaz, Fernando Aguilar, María Ángeles Ortega, José Antonio Egido, José Carlos Pontes, Miguel Ángel García, Francisco Cabrera, Blanca Batalla, Alex Culla, Carlos Molina, Alan Flores, Laia Seró, Marian Muchada, Pilar Meler, Sandra Boned-Riera, David Cánovas, Jordi Estela, Juli Font, Francisco Purroy, Ikram Benabdelhak, Jordi Sanahuja, Jaume Roquer, Ana Rodríguez, Ángel Ois, Elisa Cuadrado, Jordi Jiménez, Xavier Nogués, Jerzy Kuprinski, Antoni German, Daniel Irigoyen, Juan José Cara, María Angels Font, Sonia Huertas, Alejandro Martínez-Domeño, Juan Antonio Arroyo, Raquel Delgado-Mederos, Manuel Jesús Gómez-Choco, Juan José Mengual, Sonia M^a García, M^a del Mar Castellanos, Cecile Van Eedenburg, Imma Cañas, Jordi Espinosa, Santiago Montull, Helena Quesada, Xavier Ustrell, Christian Homedes, Irene Navalpotro, Jordi Casanova, Aida Pilar Lago, Carmen Morata, David Gorriiz, Iván Moreno, José Tembl, Alejandro Ponz, M^a José Fonseca, Raquel Chamorro, Rosario Gil, Vicente Oliver, Ana Pampliega, Arturo Artero, Francesc Puchades, Lamberto Landete, Carlos Vilar, Carmen Jiménez, Bárbara Vives, M^a Dolores Moragues, Rosa Díaz, Silvia Tur, José Bernardo Escribano, César Lucas, Francisco Martínez, José Miguel Pons, Amparo Romero, David García, José Pérez, Ramón Villaverde, Salvadora Martínez, Aida Rodríguez, Carlos Tejero, Cristina Pérez, Enrique Mostacero, Covadonga Fernández, Alain Luna, Tomás Pérez, Félix González, Ana de Arce, Maite Martínez, Noemí Díez, Jaime Gállego, Beatriz Zandio, María Herrera, Nuria Aymerich, Roberto Muñoz, Javier Marta, Jorge Artal, José M^a Errea, Juan José Timiraos, M^a Pilar Moreno, Mar Freijo, Juan Manuel García, M^a Carmen Gil, M^a Ángeles Revilla, Enrique Palacio, José Luis

Vázquez, María Bestué, Ana Latorre, Eva Calvo, Laura Ballester, Marta Serrano, Jesús M^a Juega, M^a Ángeles López, Pablo Irimia, Laura Imaz, Blanca Fuentes, Borja Enrique Sanz, Luis Beltrán, Gerardo Ruiz, Patricia Martínez, Demetrio Sánchez, Emilio Barroso, Igor Molina, Marco Antonio Budiño, Jaime Masjuan, Alicia de Felipe, Consuelo Matute, Javier Tejada, Alberto Morán, Esther Fernández, M^a del Carmen Riveira, Joaquín Cernedo, Antonio Manquillo, Raquel González, José Carlos Fernández, Marta Guillan, Miguel Yebra, José M^a Trejo, Jesús Saiz, Juan Carlos Martínez-Acitores, Yolanda Bravo, Juan Francisco Arenillas, Ana Calleja, Elisa Cortijo, Javier Reyes, Luis López, Pedro Luis Muñoz, M^a Ángeles Fidalgo, Jacinto Hernández, José Carlos Gómez, José Carlos Morán, Sonia Gonzalo, Jorge Marrero, José Ángel Satué, Juan Carlos Belinchón, Francisco Moniche, Enrique Calderón, Irene Escudero, Javier de la Torre, Ignacio Casado, Joaquín Antón, Juan Carlos Portilla, Juan Luengo, Joan Rosal, Elena Calzado, Juan Carlos Anglada, Juan Girón, José M^a Ramírez, Agustín Pijierro, Ana Roa, Jorge Romero, Mariano Aguayo, Cristina Borrachero, Gema Sanz, M^a José Gómez, Miguel Ángel Rico, Antonio Cayon, Eduardo Carmona, Román Cerro, Rafael López, Alfonso Aguirre, Francisco Lozano, José M^a Rivera.

Acknowledgements

The authors thank LV Piris (Methodology Unit of IIS-La Princesa) for help with the statistical analysis.

Financial & competing interests disclosure

J Vivancos and CS Fernández are the co-ordinators of the ALADIN study. This study was supported by a grant from Bayer. The authors have no other relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript apart from those disclosed.

Editorial assistance was provided by Content Ed Net, Madrid, Spain with funding from Bayer Hispania.

Ethical conduct of research

All data used to perform this analysis were de-identified and accessed in compliance with the Health Insurance Portability and Accountability Act. As a retrospective analysis of a de-identified database, the research was exempted from IRB review under 45 CFR 46.101(b)(4). The research was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Summary points

- Patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants attended in neurology and internal medicine departments in Spain had many comorbidities and a high thromboembolic risk.
- Satisfaction and quality of life with oral anticoagulants were high and were better with direct oral anticoagulants than with vitamin K antagonist.
- Being attended in the internal medicine department and achieving higher scores in both the Anti-Clot Treatment Burdens and the Anti-Clot Treatment Benefits scales were associated with greater satisfaction.
- Most physicians considered that compared with twice daily dosing, taking medication only once daily was important or very important.

References

- 1 Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat. Rev. Cardiol.* 11, 639–654 (2014).
- 2 Barrios V, Calderon A, Escobar C, De la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* 65, 47–53 (2012).
- 3 Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R *et al.* 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 33, 2719–2747 (2012).
- 4 Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M *et al.* [Current management of antithrombotic treatment in patients with non valvular atrial fibrillation and prior history of stroke or transient ischemic attack]. *Rev. Neurol.* 59, 25–36 (2014).
- 5 Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.* 146, 857–867 (2007).
- 6 Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 11, 129–141 (2013).
- 7 Ynsaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation. *Future Cardiol.* 10, 381–393 (2014).
- 8 Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 383, 955–962 (2014).
- 9 Suárez C, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M *et al.* [Validation of satisfaction questionnaire ACTS in outpatients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants attended in Spain. ALADIN study]. *Med. Clin. (Barc.)* 147, 192–198 (2016).
- 10 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic Dis.* 40, 373–383 (1987).
- 11 SEMI, semFYC, FAECAP. Care process of patients with complex chronic diseases and pluripathology. www.fesemi.org/documentos/1385470163/publicaciones
- 12 Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.* 69, 236–239 (1993).
- 13 Cano SJ, Lamping DL, Bamber L, Smith S. The anti-clot treatment scale (ACTS) in clinical trials: cross-cultural validation in venous thromboembolism patients. *Health Qual. Life Outcomes* 10, 120 (2012).
- 14 Protheroe J, Fahey T, Montgomery AA, Peters TJ. Effects of patients' preferences on the treatment of atrial fibrillation: observational study of patient-based decision analysis. *West. J. Med.* 174, 311–315 (2001).
- 15 Man-Son-Hing M, Gage BF, Montgomery AA *et al.* Preference-based antithrombotic therapy in atrial fibrillation: implications for clinical decision making. *Med. Decis. Making* 25, 548–559 (2005).
- 16 Barrios V, Escobar C, Prieto L *et al.* Anticoagulation control in patients with nonvalvular atrial fibrillation attended at primary care centers in Spain: the PAULA study. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* 68, 769–776 (2015).
- 17 Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ *et al.* GARFIELD-AF Investigators. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-atrial fibrillation. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 8(2 Suppl. 1), S12–S20 (2015).
- 18 Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J *et al.* Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin. Cardiol.* 38, 357–364 (2015).
- 19 Razouki Z, Ozonoff A, Zhao S, Rose AJ. Pathways to poor anticoagulation control. *J. Thromb. Haemost.* 12, 628–634 (2014).
- 20 Costa GL, Lamego RM, Colosimo EA, Valacio RA, Moreira Mda C. Identifying potential predictors of high-quality oral anticoagulation assessed by time in therapeutic international normalized ratio range: a prospective, long-term, single-center, observational study. *Clin. Ther.* 34, 1511–1520 (2012).
- 21 Hasan SS, Teh KM, Ahmed SI, Chong DW, Ong HC, Naina B. Quality of life (QoL) and International Normalized Ratio (INR) control of patients attending anticoagulation clinics. *Public Health* 129, 954–962 (2015).
- 22 Wang Y, Kong MC, Lee LH, Ng HJ, Ko Y. Knowledge, satisfaction, and concerns regarding warfarin therapy and their association with warfarin adherence and anticoagulation control. *Thromb. Res.* 133, 550–554 (2014).
- 23 Camm AJ, Amarencio P, Haas S *et al.*; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* 37, 1145–1153 (2016).
- 24 Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S *et al.* Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden DOAC registry. *Blood* 124, 955–962 (2014).
- 25 Beyer-Westendorf J, Ebertz F, Förster K *et al.* Effectiveness and safety of dabigatran therapy in daily-care patients with atrial fibrillation. Results from the Dresden DOAC Registry. *Thromb. Haemost.* 113, 1247–1257 (2015).
- 26 Álvarez-Otero J, de la Fuente-Aguado J, Arias-Castaño JC, González-González L, Puerta-Louro R, Araújo-Fernández S. [Dabigatran: experience in standard clinical practice]. *Rev. Clin. Esp.* 215, 385–390 (2015).
- 27 Beyer-Westendorf J, Werth S, Tittl L, Michalski F, Marten S, Weiss N. Real life efficacy and safety of apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation – results of the prospective DOAC registry (NCT01588119). Presented at: *The XXV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Toronto, Canada, 20–25 June 2015 (Abstract: AS098).
- 28 Marvig CL, Verhoef TI, de Boer A *et al.* Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation

- treated with coumarin anticoagulants. *Thromb. Res.* 136, 69–75 (2015).
- 29 Corbi IS, Dantas RA, Pelegrino FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev. Lat. Am. Enfermagem.* 19, 865–873 (2011).
- 30 Turker Y, Ekinozu I, Aytekin S *et al.* Comparison of changes in anxiety and depression level between dabigatran and warfarin use in patients with atrial fibrillation. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 23(2), 164–167 (2017).
- 31 Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P, Retornaz F. [Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants]. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 13, 45–54 (2015).
- 32 Alegret JM, Viñolas X, Arias MA *et al.* New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int. J. Med. Sci.* 11, 680–684 (2014).
- 33 Coleman CI, Coleman SM, Vanderpoel J *et al.* Patient satisfaction with warfarin- and non-warfarin-containing thromboprophylaxis regimens for atrial fibrillation. *J. Investig. Med.* 61, 878–881 (2013).
- 34 Coleman CI, Haas S, Turpie AG *et al.* Impact of switching from vitamin K antagonist to rivaroxaban on satisfaction with anticoagulation therapy: the XANTUS-ACTS substudy. *Clin. Cardiol.* 39(10), 565–569 (2016).
- 35 Boom MS, Berghuis EM, Nieuwkerk PT, Pinedo S, Büller HR. When do patients prefer a direct oral anticoagulant over a vitamin K antagonist? *Neth. J. Med.* 73, 368–372 (2015).
- 36 Ghijben P, Lancsar E, Zavarsek S. Preferences for oral anticoagulants in atrial fibrillation: a best-best discrete choice experiment. *Pharmacoeconomics* 32, 1115–1127 (2014).
- 37 Soliman Hamad MA, van Eekelen E, van Agt T, van Straten AH. Self-management program improves anticoagulation control and quality of life: a prospective randomized study. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 35, 265–269 (2009).
- 38 Böttger B, Thate-Waschke IM, Bauersachs R, Kohlmann T, Wilke T. Preferences for anticoagulation therapy in atrial fibrillation: the patients' view. *J. Thromb. Thrombolysis* 40, 406–415 (2015).
- 39 Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv. Ther.* 29, 675–690 (2012).

Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España

Gemma Reig-Roselló, M. Mar Contreras, Carmen Suárez-Fernández, Ayoze González-Hernández, Pere Cardona, José M. Pons-Amate, Joan Martí-Fàbregas, José Vivancos, en nombre de los investigadores del estudio ALADIN

Objetivo. Determinar el perfil clínico, el manejo del tratamiento anticoagulante y la satisfacción relacionada con la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de neurología o medicina interna de España.

Pacientes y métodos. Estudio prospectivo, transversal y multicéntrico en el que se incluyó a 1.337 pacientes, que completaron los cuestionarios *Anti-Clot Treatment Scale*, *Self-Assessment of Treatment Questionnaire* y *EuroQol-5 dimensions*.

Resultados. 865 pacientes (64,7%) provenían de consultas de neurología, y 472 (35,3%), de medicina interna. Los atendidos en medicina interna eran mayores, tenían más hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y arteriopatía periférica. Los pacientes atendidos en neurología tenían más antecedentes de ictus. Globalmente, la escala CHADS₂ fue $3,2 \pm 1,3$; CHA₂DS₂Vasc, $4,8 \pm 1,5$, y HAS-BLED, $2,0 \pm 0,9$, y las puntuaciones más altas fueron en neurología. El 56,1% tomaba antagonistas de la vitamina K, lo que era más común en medicina interna. El porcentaje de tiempo en rango terapéutico adecuado fue del 47% (Rosendaal), sin diferencias entre los grupos. La satisfacción con el tratamiento anticoagulante oral fue elevada en ambos grupos, aunque mayor en los sujetos atendidos en neurología, y mayor con los anticoagulantes orales de acción directa que con los antagonistas de la vitamina K.

Conclusiones. Aunque existieron ciertas diferencias en el perfil clínico de los pacientes con fibrilación auricular atendidos en neurología o medicina interna, todos presentaban múltiples comorbilidades y un riesgo tromboembólico elevado. A pesar de que el control del índice internacional normalizado fue pobre, el anticoagulante oral más empleado fueron los antagonistas de la vitamina K. La satisfacción con el tratamiento anticoagulante oral fue alta.

Palabras clave. Anticoagulación. Calidad de vida. Fibrilación auricular. Medicina interna. Neurología. Satisfacción.

Introducción

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Se estima que en la actualidad la prevalencia de fibrilación auricular en la población general es de un 3%. Esta cifra irá en aumento en los próximos años debido tanto al envejecimiento de la población como al incremento de patologías como la hipertensión arterial o la diabetes [1].

La presencia de fibrilación auricular duplica el riesgo de muerte y multiplica por cinco el riesgo de presentar un ictus. Además, en comparación con el ictus causado por otra causa, el ictus asociado a la fibrilación auricular tiene una mayor mortalidad y, en los supervivientes, la probabilidad de presentar secuelas y recurrencias también es significativamente más elevada [2].

En consecuencia, uno de los objetivos principales en el tratamiento de todo paciente con fibrilación auricular es la prevención de las complicaciones tromboembólicas.

Aunque la estratificación del riesgo de ictus y de sangrado es necesaria en los sujetos con fibrilación auricular, la realidad es que, salvo contraindicación, la mayor parte de los pacientes con fibrilación auricular va a necesitar tratamiento anticoagulante de manera permanente [1].

Tradicionalmente, los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han empleado para este fin, y en la actualidad siguen utilizándose ampliamente. Han demostrado reducir significativamente el riesgo de ictus, con un riesgo relativamente bajo de sangrados [3]. Sin embargo, debido a sus limitaciones (ventana terapéutica estrecha, variabilidad de la respuesta, interacciones con otros fármacos y alimentos) es necesario realizar controles periódicos de la anticoagulación, así como ajustes frecuentes de la dosis. Además, su uso obliga a realizar ciertas restricciones dietéticas y a ser extremadamente cuidadoso en el manejo de la medicación concomitante. Todas estas limitaciones pueden afectar negativamente tan-

Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica; Hospital San Roque Las Palmas; Las Palmas (A. González-Hernández). Servicio de Neurología; Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (P. Cardona). Servicio de Neurología; Hospital Universitario de Valencia; Valencia (J.M. Pons-Amate). Servicio de Neurología; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona (J. Martí-Fàbregas). Servicio de Neurología (G. Reig-Roselló, J. Vivancos); Servicio de Medicina Interna (M.M. Contreras, C. Suárez-Fernández); Hospital Universitario de La Princesa; Madrid, España.

Investigadores del estudio ALADIN:

A. Pose, J.A. Díaz, M. Rodríguez, M. Pena, S. Arias, D. Larrosa, A. González, E. Rodríguez, M. González, D. Fernández, C. Barbagelata, N. Raña, S. Freire, J.M. Cerqueiro, H. Guerrero, L. Ramos, L. Álvarez, J.M. de Lys, C. Caro, M. Seijo, S. Mederer, M.A. de Zarraga, J. Ferreiro, J.M. Terrero, M. Arias, R. Pérez, J. Sánchez, J. Maciñeiras, J. Fernández, F. Jaén, D. Esteve, M. Zamora, N. Navarrete, J. García, L. Mérida, M.A. Corrales, R. Quirós, J. Cantero, F.J. Barrero, I. Villegas, J. Castro, J. Foronda, D. Carrillo, J. Vega, J.A. Trujillo, M. Montero, A. Jurado, C. Sánchez, E. Agüera-Morales, M. Sánchez, P. Durán, R. Fernández de la Puerta, M. Pérez de la Blanca, M.P. Martínez, O. Fernández, J.A. Tamayo, R. Bustamante, P.J. Serrano, A. Arjona, J. Fernández, M. Payán, R. Gómez, D. Peña, E. Cabrerizo, F. Salgado, R.I. Georgieva, A. Gil-Núñez, E. Bello, F. Díaz, A. Medina, A. Castellano, Y. Miranda, O. Fabre, I. García Polo, P. Ibáñez, C. Sainz, F. Sierra, E. Aragón, J. Díaz, F. Aguilár, M.A. Ortega, J.A. Egido, J.C. Pontes, M.A. García, F. Cabrera, B. Batalla, A. Culla, C. Molina, A. Flores, L. Seró, M. Muchada, P. Meler, S. Boned-Riera, D. Cánovas, J. Estela, J. Font, F. Purroy, I. Benabdellhak, J. Sanahuja, J. Roquer, A. Rodríguez, A. Ois, E. Cuadrado, J. Jiménez, X. Nogués, J. Kuprinski, A. Germán, D. Irigoyen, J.J. Cara, M.A. Font, S. Huertas,

A. Martínez-Domeño, J.A. Arroyo, R. Delgado-Mederos, M.J. Gómez-Choco, J.J. Mengual, S.M. García, M.M. Castellanos, C. van Eedenburg, I. Cañas, J. Espinosa, S. Montull, H. Quesada, X. Ustrell, C. Homedes, I. Navalpotro, J. Casanova, A.P. Lago, C. Morata, D. Gorri, I. Moreno, J. Tembl, A. Ponz, M.J. Fonseca, R. Chamorro, R. Gil, V. Oliver, A. Pampliega, A. Artero, F. Puchades, L. Landete, C. Vilar, C. Jiménez, B. Vives, M.D. Moragues, R. Díaz, S. Tur, J.B. Escribano, C. Lucas, F. Martínez, J.M. Pons, A. Romero, D. García, J. Pérez, R. Villaverde, S. Martínez, A. Rodríguez, C. Tejero, C. Pérez, E. Mostacero, C. Fernández, A. Luna, T. Pérez, F. González, A. de Arce, M. Martínez, N. Díez, J. Gállego, B. Zandio, M. Herrera, N. Aymerich, R. Muñoz, J. Marta, J. Artal, J.M. Errea, J.J. Timiraos, M.P. Moreno, M. Freijo, J.M. García, M.C. Gil, M.A. Revilla, E. Palacio, J.L. Vázquez, M. Bestué, A. Latorre, E. Calvo, L. Ballester, M. Serrano, J.M. Juega, M.A. López, P. Irimia, L. Imaz, B. Fuentes, B.E. Sanz, L. Beltrán, G. Ruiz, P. Martínez, D. Sánchez, E. Barroso, I. Molina, M.A. Budioño, J. Masjuan, A. de Felipe, C. Matute, J. Tejada, A. Morán, E. Fernández, M.C. Riveira, J. Camedo, A. Manquillo, R. González, J.C. Fernández, M. Guillán, M. Yebra, J.M. Trejo, J. Saiz, J.C. Martínez-Acitores, Y. Bravo, J.F. Arenillas, A. Calleja, E. Cortijo, J. Reyes, L. López, P.L. Muñoz, M.A. Fidalgo, J. Hernández, J.C. Budioño, J.C. Morán, S. Gonzalo, J. Marrero, J.A. Satué, J.C. Belinchón, F. Moniche, E. Calderón, I. Escudero, J. de la Torre, I. Casado, J. Antón, J.C. Portilla, J. Luengo, J. Rosal, E. Calzado, J.C. Anglada, J. Giron, J.M. Ramírez, A. Pijierro, A. Roa, J. Romero, M. Aguayo, C. Borrachero, G. Sanz, M.J. Gómez, M.A. Rico, A. Cayón, E. Carmona, R. Cerro, R. López, A. Aguirre, F. Lozano, J.M. Rivera.

Correspondencia:

Dra. Gemma Reig Roselló. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de La Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

E-mail:

gemmareig@hotmail.com

Declaración de intereses y soporte financiero:

J.V. y C.S.F. son coordinadores del estudio ALADIN, que ha sido financiado por Bayer Hispania. Content Ed Net (Madrid, España) ha colaborado en la redacción y asistencia editorial del manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

Aceptado tras revisión externa: 28.04.17.

Cómo citar este artículo:

Reig-Roselló G, Contreras MM.

to a la satisfacción como a la calidad de vida de los pacientes anticoagulados con AVK [4].

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) han demostrado ser al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención de las complicaciones tromboembólicas, pero con un mejor perfil de seguridad, principalmente por presentar un menor riesgo de hemorragias intracraneales y fatales [5]. Asimismo, al tener una actividad anticoagulante predecible, permiten su administración en dosis fijas, sin necesidad de controles periódicos de la anticoagulación. Además, no presentan interacciones con los alimentos y escasas interacciones con otros fármacos [6]. En consecuencia, es posible que el impacto de los ACOD sobre la satisfacción y la calidad de vida relacionada con el tratamiento sea diferente que el de los AVK [4].

Ahora bien, no todos los pacientes con fibrilación auricular tienen el mismo perfil clínico. No sólo es que la fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes de mayor edad o con más comorbilidades, sino que su manejo es mucho más dificultoso, al ser pacientes pluripatológicos, generalmente polimedicados. Este tipo de pacientes es frecuentemente atendido en las consultas de medicina interna y neurología en España. Desafortunadamente, la información disponible acerca del perfil clínico y del manejo de esta población es muy escasa [2,7-9].

El estudio ALADIN se diseñó para validar el cuestionario *Anti-Clot Treatment Scale* (ACTS) en pacientes con fibrilación auricular en tratamiento con anticoagulantes orales atendidos en consultas de medicina interna y neurología en España [10]. En el presente trabajo se presentan los datos relativos al perfil clínico, el manejo del tratamiento anticoagulante y la satisfacción/calidad de vida relacionada con la anticoagulación según el servicio de procedencia del paciente.

Pacientes y métodos

El estudio ALADIN fue un estudio observacional y transversal en el que participaron 63 servicios de neurología y 41 de medicina interna provenientes de 74 centros españoles. Se incluyó de manera consecutiva a pacientes ≥ 18 años, con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular [11], en tratamiento estable con anticoagulantes orales al menos durante tres meses, atendidos en consultas de medicina interna o neurología de España y que otorgasen el consentimiento informado por escrito. Se excluyó a sujetos con estenosis mitral moderada-grave u otra valvulopatía significativa que requiriese tratamiento

específico (prótesis, valvuloplastia), con cualquier tipo de trastorno que alterase la capacidad del paciente para entender/cumplimentar los cuestionarios, hospitalizados en el momento de la evaluación, que estuviesen participando en ensayos clínicos con los ACOD en los seis meses previos, o que tuviesen una expectativa de vida inferior a seis meses. El estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid.

Todos los pacientes fueron incluidos entre septiembre de 2014 y marzo de 2015. El estudio consistió en una única visita en la que se recogió la información sobre variables sociodemográficas (edad, sexo, ocupación, nivel de dependencia), tipo de fibrilación auricular, enfermedades médicas, índice de comorbilidad de Charlson (elevada comorbilidad ≥ 3) [12], presencia de pluripatología, escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-Vasc y HAS-BLED [1], así como la información relativa al tratamiento anticoagulante (tipo, tiempo en rango terapéutico en caso de AVK) y la medicación concomitante. Se consideró que el control del índice internacional normalizado (INR) era adecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico fuese $\geq 65\%$ por el método de Rosendaal y $\geq 60\%$ por el método directo [11]. No se realizó ningún tipo de intervención terapéutica específica por el hecho de participar en el estudio.

Los pacientes cumplimentaron los cuestionarios ACTS, *Self-Assessment of Treatment Questionnaire* (SAT-Q) y *EuroQol-5 dimensions* (EQ-5D) [4,10]. El cuestionario ACTS analiza la carga (una mayor puntuación indica una menor carga) y los beneficios (una mayor puntuación significa un mayor beneficio) con el tratamiento anticoagulante. El cuestionario SAT-Q es una herramienta que analiza la satisfacción del paciente con la medicación y el cuidado de la salud (una mayor puntuación implica una mayor satisfacción). El cuestionario EQ-5D es un instrumento estandarizado que se usa para medir de manera genérica la calidad de vida relacionada con la salud. En la escala visual analógica, 100 significa el mejor estado de salud posible, y 0, el peor.

Se solicitó la valoración en cuanto al grado de importancia por parte del investigador del hecho de que el anticoagulante se administrase en una única toma diaria, clasificándolo en muy importante, importante, poco importante o muy poco importante.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas y clínicas recogidas, y de las respuestas a los diferentes cuestionarios. En el caso de

Tabla I. Características clínicas.

		Neurología (n = 865)	Medicina interna (n = 472)	p			Neurología (n = 865)	Medicina interna (n = 472)	p
Datos socio-demográficos	Edad (años)	74,3 ± 9,0	78,1 ± 8,3	< 0,001	Enfermedad vascular (cont.)	Cardiopatía isquémica	15,3%	16,3%	NS
	Sexo (varón)	58,7%	50,4%	0,01		Insuficiencia cardíaca	10,9%	51,6%	< 0,001
	Nivel de dependencia			0,003		Insuficiencia renal	10,6%	33,8%	< 0,001
	Autónomo	72,8%	67,7%			Filtrado glomerular ^b	67,4 ± 18,7	59,6 ± 20,1	< 0,001
	Dependencia parcial	23,2%	28,2%			< 30	1,1%	5,8%	
	Dependencia total	4,0%	4,1%			30-59	23,1%	41,3%	0,04
	Situación laboral			0,006		≥ 60	75,8%	52,9%	
	Activo	6,9%	3,6%			Arteriopatía periférica	6,6%	10,5%	0,01
	No activo	14,5%	11,7%		Riesgo tromboembólico/hemorrágico	CHADS ₂	3,4 ± 1,2	2,9 ± 1,3	< 0,001
	Jubilado	78,6%	84,7%			CHA ₂ DS ₂ -Vasc	4,9 ± 1,5	4,6 ± 1,6	0,0001
Factores de riesgo vascular	Tipo de fibrilación auricular			< 0,001		HAS-BLED	2,1 ± 0,8	1,8 ± 0,9	< 0,001
	Paroxística	29,0%	13,4%		Comorbilidad/pluripatología	Índice de comorbilidad de Charlson	1,9 ± 1,5	2,2 ± 1,8	0,003
	Persistente	7,2%	4,4%			Alta comorbilidad	24,1%	34,6%	0,03
	Permanente	63,8%	82,2%			Paciente pluripatológico	32,6%	50,5%	< 0,001
	Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia	84,6%	20,7%	< 0,001		N.º total medicamentos	6,9 ± 3,1	8,5 ± 3,3	< 0,001
	Ictus isquémico	83,0%	19,7%	< 0,001		N.º total comprimidos	8,4 ± 4,2	10,3 ± 4,7	< 0,001
	AIT	16,0%	29,2%			≥ 5 comprimidos	77,7%	89,4%	< 0,001
	Infarto cerebral	83,7%	67,4%	0,02		Antiagregantes plaquetarios	11,4%	7,5%	0,01
	Desconocido	0,3%	3,4%						
	Enfermedad vascular ^a	18,1%	22,2%	0,04					

AIT: ataque isquémico transitorio; NS: no significativo. ^a Infarto de miocardio previo, arteriopatía periférica, placa aórtica; ^b mL/min/1,73 m².

las variables cuantitativas, se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar). Para las variables cualitativas, se calculó la distribución de frecuencias (frecuencia absoluta y relativa). Para la comparación de dos medias se realizó la *t* de Student o la *U* de Mann-Whitney en función de la distribución muestral. Para comparar los porcentajes se empleó la prueba de la chi al cuadrado o de Fisher, en función del tamaño muestral. Se consideró significativo un valor *p* < 0,05. Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico SPSS v. 17.0.

Resultados

Se incluyó a un total de 1.337 pacientes, 865 (64,7%)

provenientes de los servicios de neurología y 472 (35,3%) de medicina interna. En cuanto a las características clínicas de los pacientes, globalmente, la edad media fue de 75,6 ± 8,9 años; el 55,8% eran varones, el 71% eran autónomos, el 87% vivían acompañados y el 80% estaban jubilados. Si bien el tipo de fibrilación auricular más frecuente en toda la muestra fue la fibrilación auricular permanente, ésta fue más común en los individuos atendidos en medicina interna. El índice de comorbilidad de Charlson fue de 2,0 ± 1,6 (el 27,8% de los pacientes presentaba una elevada comorbilidad). El 38,9% de los sujetos se consideraron pacientes pluripatológicos. En comparación con los pacientes atendidos en neurología, los sujetos atendidos en medicina interna eran mayores, tenían más hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal y enfer-

Suárez-Fernández C, González-Hernández A, Cardona P, Pons-Amate JM, et al. Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. Rev Neurol 2017; 65: 361-7.

© 2017 Revista de Neurología

Tabla II. Tratamiento anticoagulante.

	Neurología (n = 865)	Medicina interna (n = 472)	p
Tiempo medio en tratamiento anticoagulante (meses)	29,3 ± 43,3	50,2 ± 54,2	< 0,001
Tratamiento con AVK	51,0%	65,5%	< 0,001
Acenocumarol	92,5%	91,1%	NS
Warfarina	7,5%	8,9%	
Tratamiento con ACOD	49,0%	34,5%	< 0,001
Rivaroxabán	39,1%	51,5%	
Apixabán	29,1%	30,7%	< 0,001
Dabigatrán	31,8%	17,8%	
N.º medio de controles del INR en los últimos 6 meses	7,1 ± 2,8	7,4 ± 3,0	NS
Control adecuado del INR			
Método directo	46,4%	45,9%	NS
Método de Rosendaal	48,5%	44,6%	NS

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; NS: no significativo.

medad arterial periférica. En cambio, los pacientes atendidos en neurología tenían más frecuentemente antecedentes de ictus isquémico. El 83,8% de los casos de ictus fue de origen cardioembólico (Tabla I).

En cuanto a la estratificación del riesgo tromboembólico, el CHADS₂ medio de los pacientes fue de 3,2 ± 1,3, y el CHA₂DS₂-Vasc medio, de 4,8 ± 1,5. Tanto la puntuación del CHADS₂ como del CHA₂DS₂-Vasc fue significativamente superior en los pacientes atendidos en neurología. Con respecto al riesgo de sangrado, el HAS-BLED medio fue de 2,0 ± 0,9, y la puntuación fue mayor en los sujetos tratados en neurología (Tabla I).

El tiempo medio en tratamiento anticoagulante fue de 36,7 ± 48,5 meses, significativamente superior en los sujetos atendidos en medicina interna. El 56,1% de los pacientes estaba siendo tratado con AVK, y era más común este tratamiento en medicina interna. En cambio, el 43,9% de los pacientes estaba en tratamiento con ACOD, lo que era más frecuente en neurología. El ACOD más prescrito en ambos servicios fue el rivaroxabán (Tabla II).

En los sujetos tratados con AVK, en los últimos seis meses el número medio de controles de INR fue 7,2 ± 2,9, sin diferencias significativas entre los grupos. El porcentaje de tiempo en rango terapéutico adecuado fue del 46,2% según el método directo y del 47% según el método de Rosendaal. Tam-

poco se encontraron diferencias significativas en ambos grupos de pacientes con respecto al control del INR (Tabla II).

La polimedicación fue frecuente en ambos grupos de pacientes, más común en los sujetos atendidos en medicina interna. El 81,3% de los médicos consideró que la toma única diaria, frente a dos veces al día, era importante o muy importante. Aunque esta opinión fue mayoritaria en los médicos que atendían a ambos grupos de pacientes, ésta fue más evidente en los médicos que atendían a pacientes en medicina interna (88,9% frente a 77,2%; $p < 0,001$) (Tabla I).

Con respecto a los cuestionarios de satisfacción y calidad de vida, la puntuación general del cuestionario SAT-Q fue 63,8 ± 17,8. Con respecto al cuestionario EQ-5D-3L, la puntuación total media fue 75,6 ± 20,9, y en la escala visual analógica, 63,1 ± 20,6. La puntuación media en la escala ACTS carga fue 51,8 ± 8,4, y en la escala ACTS beneficios, 11,9 ± 2,4. La satisfacción y la calidad de vida relacionada con la anticoagulación fueron superiores en los pacientes atendidos en neurología en comparación con los pacientes atendidos en medicina interna. Asimismo, los pacientes percibieron una menor carga del tratamiento con anticoagulantes orales en los sujetos atendidos en neurología (Tabla III). Las puntuaciones en las escalas ACTS carga y beneficios fueron mayores en los pacientes tratados con ACOD que en los tratados con AVK (54,8 ± 6,1 frente a 49,5 ± 9,2; $p < 0,001$, y 12,4 ± 2,3 frente a 11,5 ± 2,5; $p < 0,001$, respectivamente).

Discusión

La gran mayoría de los estudios que han analizado en España el perfil clínico y el manejo de los pacientes con fibrilación auricular en tratamiento anticoagulante ha sido en el ámbito de la atención primaria y cardiología [13-16]. Por lo tanto, la novedad del presente estudio radica en que los pacientes incluidos fueron atendidos en las consultas de neurología y de medicina interna. Los sujetos con fibrilación auricular atendidos en las consultas de neurología y medicina interna son pacientes pluripatológicos, con múltiples comorbilidades y un riesgo elevado de presentar complicaciones tromboembólicas. En comparación con otros estudios realizados en nuestro entorno, el perfil clínico de los pacientes incluidos en nuestro estudio mostraba un riesgo vascular más alto, con más comorbilidades asociadas [13-16]. Esto se debe sobre todo a que los pacientes incluidos en otros trabajos provienen principalmente

del ámbito de la atención primaria y de cardiología, mientras que en nuestro trabajo lo hicieron de los servicios de neurología o medicina interna, que habitualmente atienden a pacientes más ancianos y pluripatológicos. En consecuencia, la información que proporciona nuestro estudio tiene un gran interés, ya que analiza un perfil único de pacientes, poco valorado en nuestro entorno.

Con respecto a las diferencias en el perfil clínico según el servicio de procedencia, los pacientes atendidos en medicina interna tenían más comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal). Sin embargo, tanto la puntuación del CHADS₂ como la del CHA₂DS₂-Vasc fueron superiores en los pacientes atendidos en neurología. Esto se debió a que los antecedentes de ictus/ataque isquémico transitorio fueron más frecuentes en los pacientes neurológicos.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, el porcentaje de tratamiento con AVK fue más elevado que con ACOD en ambos grupos de pacientes, si bien este porcentaje fue mayor en los pacientes atendidos en medicina interna. Es importante señalar que en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad indica en qué pacientes se deberían emplear los ACOD (mal control de INR, hemorragia intracraneal, alto riesgo de sangrado intracraneal, etc.) y en quiénes los AVK [11]. Aunque es cierto que si se siguiesen estrictamente las recomendaciones reflejadas en el informe de posicionamiento terapéutico, la prescripción de los ACOD debería ser mayor, la realidad es que los AVK siguen empleándose ampliamente. En cuanto a las diferencias entre servicios, es posible que el hecho de que el tiempo medio en tratamiento anticoagulante fuese claramente superior en los pacientes atendidos en medicina interna (menos tratamientos nuevos), de que los pacientes atendidos en neurología tengan un mayor riesgo de ictus tanto isquémico como hemorrágico, población en la que los ACOD son especialmente útiles [5], y de que algunos pacientes tratados con AVK presentasen un evento tromboembólico podría explicar, al menos en parte, estas diferencias. No obstante, los AVK siguen utilizándose ampliamente en los países de nuestro entorno [15,16]. Con respecto al adecuado control de la anticoagulación en los pacientes tratados con AVK, se situó en torno al 47%, cifra muy mejorable, pero que es bastante similar a la encontrada en otros estudios realizados en nuestro país [15,16]. Teniendo en cuenta el pobre control de INR, el elevado número de pacientes pluripatológicos y la polimedicación, es posible que tanto en me-

Tabla III. Puntuaciones en los cuestionarios *Anti-Clot Treatment Scale* (ACTS), *Self-Assessment of Treatment Questionnaire* (SAT-Q) y *EuroQol-5 dimensions* (EQ-5D).

		Neurología (n = 865)	Medicina interna (n = 472)	p
ACTS	Carga	53,4 ± 7,1	49,0 ± 9,7	< 0,001
	Beneficios	11,9 ± 2,5	11,8 ± 2,4	NS
SAT-Q		64,7 ± 17,1	62,1 ± 18,8	0,01
EQ-5D	Puntuación total	77,4 ± 20,1	72,2 ± 21,8	< 0,001
	Escala analógica visual	64,7 ± 20,4	60 ± 20,8	< 0,001

NS: no significativo.

dicina interna como en neurología, los ACOD se encuentren infrutilizados.

Con respecto a los ACOD, el más empleado fue el rivaroxabán. Aunque pueden ser varios los motivos, una posible explicación en los pacientes de medicina interna podría ser el mayor porcentaje de pacientes con insuficiencia renal, ya que el rivaroxabán es uno de los ACOD con menor eliminación renal (ventaja frente al dabigatrán, principalmente). Por otra parte, el hecho de que el rivaroxabán fuese el primer anti-Xa comercializado en España y el momento en que se recogieron los datos también podrían explicar la mayor prescripción del rivaroxabán frente al apixabán. Además, es posible que el hecho de que más del 80% de los médicos considerara que la toma única diaria, frente a la toma dos veces al día, era importante o muy importante también podría haber tenido alguna influencia en los resultados. Diferentes estudios han demostrado que en los pacientes con trastornos crónicos, como la fibrilación auricular, la simplificación del tratamiento mediante la reducción en el número de comprimidos es capaz de mejorar su adhesión [17].

Finalmente, los resultados de los cuestionarios mostraron una elevada satisfacción de los pacientes con el tratamiento anticoagulante. Varios estudios han puesto de manifiesto que, a partir del año de tratamiento anticoagulante, la satisfacción por éste mejora [18,19]. En nuestro estudio, el tiempo medio en tratamiento anticoagulante fue aproximadamente de 37 meses, por lo que podría justificar un resultado favorable en cuanto a la satisfacción, a pesar de las limitaciones de los AVK. Es probable que si se hubiese incluido a pacientes con un menor tiempo

de tratamiento anticoagulante, el grado de satisfacción con éste hubiese sido menor. Por otra parte, los pacientes que recibieron ACOD presentaron menor carga y mayor beneficio que los pacientes que tomaron AVK. Esto no es de extrañar, teniendo en cuenta las ventajas de los ACOD sobre las limitaciones de los AVK. Además, estudios recientes también sugieren que la calidad de vida asociada a la anticoagulación es mejor en los pacientes tratados con ACOD frente a los tratados con AVK [20-22].

Dado que este estudio se realizó en pacientes con fibrilación auricular atendidos en consultas de neurología o medicina interna en España, las conclusiones de este trabajo sólo pueden aplicarse directamente a poblaciones de un perfil similar. Sin embargo, la escasez de datos sobre el perfil clínico y el manejo de estos pacientes en nuestro medio hacen que la información proporcionada en este estudio sea muy relevante. Por otra parte, aunque hubiese sido interesante preguntar a los pacientes su opinión acerca de la dosis única diaria frente a dos dosis diarias, esto sólo se hizo a los investigadores.

En conclusión, los pacientes con fibrilación auricular anticoagulados atendidos en neurología o medicina interna en España tienen una elevada comorbilidad y un riesgo alto de presentar complicaciones tromboembólicas. Mientras que en los pacientes tratados en neurología los antecedentes de ictus fueron más frecuentes, los sujetos atendidos en medicina interna presentaron más comorbilidades. Una proporción importante de los pacientes estaban siendo tratados con AVK. Sólo el 47% de los tratados con AVK presentaron un adecuado porcentaje de tiempo en rango terapéutico. Los resultados de los cuestionarios mostraron una elevada satisfacción con el tratamiento anticoagulante oral, si bien ésta fue algo mayor en los pacientes tratados con ACOD en comparación con los tratados con AVK.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016; Aug 27. [Epub ahead of print].
- Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, De Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol* 2014; 59: 25-36.
- Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-67.
- Ynsaaurriaga FA, Peinado RP, Ormaetxe-Merodio JM. Atrial fibrillation and quality of life related to disease and treatment: focus on anticoagulation. *Future Cardiol* 2014; 10: 381-93.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62.
- Barrios V, Escobar C. Rivaroxaban: a once-daily anticoagulant for the prevention of thromboembolic complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 129-41.
- Suárez-Fernández C, Camafort M, Cepeda-Rodrigo JM, Díez-Manglano J, Formiga E, Pose-Reino A, et al. Tratamiento antitrombótico en el paciente anciano con fibrilación auricular. *Rev Clin Esp* 2015; 215: 171-81.
- Hernández M, Suárez C. Papel de la medicina interna en la prevención de ictus en fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)* 2012; 139 (Supl 2): S36-40.
- Díez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes-Martín A, Alemán A, et al. Anticoagulación en pacientes pluripatológicos con fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 97-103.
- Suárez C, Pose A, Montero Pérez-Barquero M, Roquer J, Gállego J, Ráfols C, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. *Med Clin (Barc)* 2016; 147: 192-8.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilidad terapéutica UT/V4/23122013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 23 de diciembre de 2013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
- Fabregat-Andrés O, Cubillos-Arango A, Chacón-Hernández N, Montagud V, Morell S, Fácila L. Prescripción de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular e ingreso previo en un servicio de cardiología. Experiencia en un hospital terciario. *Rev Clin Esp* 2015; 215: 315-9.
- Fuenzalida C, Coll-Vinent B, Navarro M, Cervera A, Camafort M, Mont L. Evolución temporal del tratamiento de los pacientes con fibrilación auricular en un área sanitaria urbana. *Med Clin (Barc)* 2015; 144: 483-6.
- Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 769-76.
- Anguita-Sánchez M, Bertomeu-Martínez V, Cequier-Fillat A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 761-8.
- Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012; 29: 675-90.
- Marvig CL, Verhoeft TI, De Boer A, Kamali F, Redekop K, Pirmohamed M, et al. Quality of life in patients with venous thromboembolism and atrial fibrillation treated with coumarin anticoagulants. *Thromb Res* 2015; 136: 69-75.
- Corbi IS, Dantas RA, Pelegrino FM, Carvalho AR. Health related quality of life of patients undergoing oral anticoagulation therapy. *Rev Lat Am Enfermagem* 2011; 19: 865-73.
- Anguita M, Marín F, Roldán I, Cequier A, Bertomeu V, Muñoz J. Satisfacción con el cuidado médico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes. *Rev Esp Cardiol* 2015; 68: 537-9.
- Fareau S, Baumstarck K, Farcet A, Molines C, Auquier P,

Retornaz F. Quality of life of elderly people on oral anticoagulant for atrial fibrillation: VKA versus direct oral anticoagulants. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2015; 13: 45-54.

22. Alegret JM, Viñolas X, Arias MA, Martínez-Rubio A, Rebollo P, Ràfols C, et al. New oral anticoagulants vs vitamin K antagonists: benefits for health-related quality of life in patients with atrial fibrillation. *Int J Med Sci* 2014; 11: 680-4.

Clinical profile and satisfaction with anticoagulated treatment in patients with non-valvular atrial fibrillation attended in Internal Medicine and Neurology departments of Spain

Aim. To determine the clinical profile, management of anticoagulant treatment and satisfaction related to anticoagulation in outpatients with nonvalvular atrial fibrillation attended in Neurology or Internal Medicine departments of Spain.

Patients and methods. Cross-sectional and multicenter study, in which 1,337 outpatients were included. Patients fulfilled ACTS, SAT-Q and EQ-5D questionnaires.

Results. 865 patients (64.7%) were recruited from Neurology department and 472 (35.3%) from Internal Medicine department. Those patients attended in Internal Medicine department were older and had more frequently hypertension, diabetes, heart failure, renal insufficiency and peripheral artery disease. Those patients attended in Neurology department had more commonly prior stroke. Overall, CHADS₂ score was 3.2 ± 1.3 , CHA₂DS₂-Vasc 4.8 ± 1.5 and HAS-BLED 2.0 ± 0.9 . All scores were higher in those patients attended in Neurology department. Globally, 56.1% of patients were taking vitamin K antagonists, more commonly in Internal Medicine department. The adequate percent of time in therapeutic range was 47% (Rosendaal), without significant differences between groups. Satisfaction with oral anticoagulation was high in both groups, but higher in those attended in Neurology department, and higher in those individuals taking direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists.

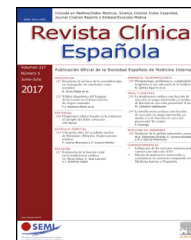
Conclusions. Although there were some differences in the clinical profile of patients with atrial fibrillation attended in Neurology or Internal Medicine departments, all of them had many comorbidities and a high thromboembolic risk. Despite INR control was poor, the most common oral anticoagulant used were vitamin K antagonists. Satisfaction related to oral anticoagulation was high.

Key words. Anticoagulation. Atrial fibrillation. Internal medicine. Neurology. Quality of life. Satisfaction.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Factores asociados al mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología. Estudio ALADIN



M.M. Contreras Muruaga^{a,*}, G. Reig^b, J. Vivancos^b, A. González^c, P. Cardona^d, J.M. Ramírez-Moreno^e, J. Martí-Fàbregas^f, C. Suárez Fernández^a y en nombre de los investigadores del estudio ALADIN[◇]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital San Roque Las Palmas, Las Palmas, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Bellvitge (HUB), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Departamento de Ciencias Biomédicas, Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

^f Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 3 de enero de 2018; aceptado el 24 de abril de 2018

Disponible en Internet el 6 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Acenocumarol;
Antagonistas de la
vitamina K;
Anticoagulación;
Fibrilación auricular;
Medicina Interna;
Neurología;
Warfarina

Resumen

Objetivo: Identificar los factores asociados con el mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) atendidos en consultas de Neurología y Medicina Interna de España.

Métodos: Estudio transversal, multicéntrico, anidado en el estudio ALADIN, de sujetos con FANV, tratados con AVK, atendidos en consultas de Medicina Interna o Neurología de España. El grado de control de la anticoagulación se estudió mediante el método directo y el de Rosendaal, considerando los 6 meses previos a la inclusión.

Resultados: De los 1.337 pacientes incluidos en ALADIN, 750 estaban tratados con AVK, con información completa sobre el INR de los últimos 6 meses en 383 pacientes. Las puntuaciones medias del índice de Charlson, CHADS₂, CHA₂DS₂-VAS_c y HAS-BLED fueron $1,94 \pm 1,54$; $3,10 \pm 1,26$; $4,63 \pm 1,54$ y $2,20 \pm 0,90$, respectivamente. El 46,2% y el 47,0% de los pacientes presentaban un control adecuado de la anticoagulación por los métodos directo y Rosendaal, respectivamente. El control inadecuado de la anticoagulación se asoció por el método directo con diabetes (OR: 2,511; IC 95%: 1,144-5,659), antecedentes de INR inestable (OR: 35,371;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mar.contreras4@gmail.com (M.M. Contreras Muruaga).

◇ Los nombres de todos los investigadores del estudio ALADIN se relacionan en el Appendix Anexo.

KEYWORDS

Acenocoumarol;
Vitamin K
antagonists;
Anticoagulation;
Atrial fibrillation;
Internal Medicine;
Neurology;
Warfarin

IC 95%: 15,058-83,083) y la realización de > 6 controles en los últimos 6 meses (OR: 4,747; IC 95%: 2,094-10,759), y por el método de Rosendaal, con los antecedentes de INR inestable ($p < 0,001$) y con HAS-BLED (OR: 3,991; IC 95%: 2,520-6,319).

Conclusiones: Pese al alto riesgo tromboembólico, sólo estaban bien controlados algo más de la mitad. Los factores asociados al mal control de la anticoagulación fueron la diabetes, INR inestable, > 6 controles de INR y el HAS-BLED.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Factors associated with poor anticoagulation control with vitamin K antagonists among outpatients attended in Internal Medicine and Neurology. The ALADIN study

Abstract

Objective: To identify factors associated with poor anticoagulation control with vitamin K antagonists (VKA) among outpatients with nonvalvular atrial fibrillation (NVAF) attended in Neurology and Internal Medicine in Spain.

Methods: Cross-sectional and multicenter study, from the ALADIN database, of outpatients with NVAF treated with VKA and attended in Internal Medicine and Neurology in Spain. Rates of anticoagulation control were determined with the direct and Rosendaal methods, considering data from the 6 months before the inclusion.

Results: Out of 1,337 patients included in the ALADIN study, 750 were taking VKA, and complete information about INR values in the last 6 months was available in 383 patients. Mean scores of Charlson Index, CHADS₂, CHA₂DS₂-VAsC and HAS-BLED were 1.94 ± 1.54 ; 3.10 ± 1.26 ; 4.63 ± 1.54 , and 2.20 ± 0.90 , respectively. 46.2% and 47.0% of patients had an adequate anticoagulation control according to the direct and Rosendaal methods, respectively. Inadequate anticoagulation control according to the direct method was associated with diabetes (OR: 2.511; 95%CI: 1.144-5.659), prior labile INR (OR: 35.371; 95%CI: 15.058-83.083) and the determination of > 6 INR controls in the last 6 months (OR: 4.747; 95%CI: 2.094-10.759), and according to the Rosendaal method, with prior labile INR ($P < .001$) and HAS-BLED score (OR: 3.991; 95%CI: 2.520-6.319).

Conclusions: Despite the high thromboembolic risk, only a little more than a half of patients were well controlled. Factors associated with poor anticoagulation control were diabetes, labile INR, > 6 INR controls and HAS-BLED.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la práctica clínica en España. Se calcula que el 6% de los atendidos en atención primaria la padecen¹, con una prevalencia en España del 4,4%². La prevalencia de FA aumenta con la edad, superando el 17% en los mayores de 80 años, y con presencia de otras comorbilidades^{1,2}. Este perfil de pacientes es el atendido en mayor medida en las consultas de Neurología y de Medicina Interna³⁻⁵.

En comparación con los pacientes sin FA, aquellos con ella tienen el doble de riesgo de morir, incrementándose en hasta 5 veces el riesgo de ictus, que condiciona una mayor mortalidad, mayores secuelas y mayor riesgo de presentar recurrencias⁵. Por todo ello, la prevención de las complicaciones tromboembólicas debe constituir una prioridad en el manejo del paciente con FA¹⁻⁶.

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) se han utilizado desde hace décadas en el paciente con FA, ya que han

demostrado reducir eficazmente el riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas, con un riesgo relativamente bajo de hemorragias⁷. Sin embargo, los AVK tienen importantes limitaciones, como es la estrecha ventana terapéutica^{8,9}, hecho muy relevante, ya que un mal control de la anticoagulación se asocia a un mayor riesgo de presentar eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos^{3,10}.

A pesar de que en los últimos años se han comercializado anticoagulantes orales de acción directa capaces de superar la mayoría de las limitaciones de los AVK, en la actualidad estos siguen siendo ampliamente utilizados¹¹. Pese al gran número de pacientes con FA atendidos en las consultas de Neurología y de Medicina Interna, y su alto riesgo trombótico, la mayoría de los estudios que valoran el control de la anticoagulación y los factores asociados con él se han realizado en atención primaria o en cardiología, pero no tanto en otros ámbitos¹²⁻¹⁸.

El estudio ALADIN (Validación del cuestionario ACTS en pacientes con Fibrilación Auricular tratados con

anticoagulantes orales en consultas de Medicina Interna y Neurología de España) se diseñó para validar el cuestionario *Anti-Clot-Treatment Scale* (ACTS) en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) en tratamiento con anticoagulantes orales atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología de España¹⁹. Recientemente se han publicado los datos referentes a las diferencias en el perfil clínico y la satisfacción con el tratamiento anticoagulante según el servicio de origen²⁰. El objetivo del presente estudio es identificar los factores asociados al mal control de la anticoagulación con los AVK, evaluado mediante el método directo y el de Rosendaal, en pacientes con FANV atendidos en consultas de Medicina Interna y Neurología.

Métodos

Estudio observacional de corte transversal, anidado en el estudio ALADIN¹⁹, para determinar los factores relacionados con el control inadecuado de la anticoagulación en pacientes diagnosticados de FANV y en tratamiento con AVK atendidos en los servicios de Neurología o Medicina Interna de 74 centros españoles. El estudio ALADIN reclutó entre septiembre de 2014 y marzo de 2015 a 1.454 pacientes, de los que 1.337 fueron finalmente incluidos en el estudio. Para el presente estudio se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión adicionales de estar tratados con AVK y que disponían de controles de INR accesibles durante los últimos 6 meses. De los 1.337 pacientes incluidos en el estudio ALADIN, 750 recibían tratamiento con AVK. De ellos se disponía del INR en los 6 últimos meses en 408 pacientes y en número suficiente para evaluar el tiempo en rango terapéutico (TRT) en 383 (fig. 1). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, y previo a su inclusión, los participantes debían otorgar el consentimiento informado por escrito.

Se recogieron las siguientes variables: datos socio-demográficos, tipo de FA⁶, antecedentes personales, enfermedades concomitantes, índice de comorbilidad de Charlson²¹, así como las puntuaciones de las escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED⁶. Se definió como paciente pluripatológico a aquel con 2 o más enfermedades crónicamente sintomáticas y con frecuentes reagudizaciones, que actuaran negativamente sobre su situación funcional y que generasen una importante demanda en los diferentes niveles asistenciales²². Con respecto al tratamiento anticoagulante, se recogieron: tiempo medio con tratamiento anticoagulante, tipo de anticoagulante oral, lugar habitual del control de la anticoagulación, número de controles de INR en los 6 meses previos y porcentaje medio en rango terapéutico. Para determinar el grado de control de anticoagulación se emplearon el porcentaje medio en rango terapéutico medido tanto por el método directo (número de controles en rango terapéutico \times 100/total de controles realizados en un año) como por el método de Rosendaal^{23,24}, así como el porcentaje de pacientes en rango terapéutico (número de pacientes elegidos de la muestra con INR en rango terapéutico \times 100/total de pacientes de la muestra). Se consideró que el control de INR era adecuado cuando el porcentaje de TRT era \geq 65% medido por el método de Rosendaal, y \geq 60% por el método directo^{23,24}.

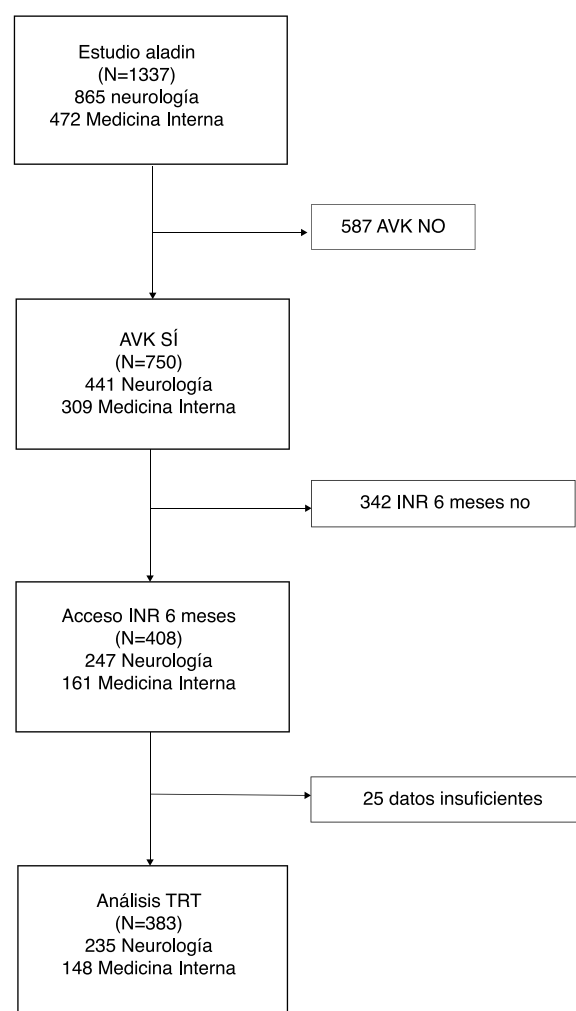


Figura 1 Flujo de pacientes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron como media y desviación típica (DT) y las cualitativas como recuentos y porcentajes. Para la comparación entre grupos de variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney. Para la comparación entre grupos de variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para estudiar el grado de acuerdo entre los métodos directo y Rosendaal se utilizó la prueba de McNemar y el coeficiente kappa de Cohen.

Se desarrollaron dos modelos de regresión logística con desenlace dicotómico para el control adecuado de la anticoagulación (Sí/No), en el primer modelo según el método directo y en el segundo según el método Rosendaal. Como variables independientes se eligieron las que alcanzaron un nivel de significación $< 0,1$ en la comparación entre pacientes con y sin adecuado control por cualquiera de los dos métodos utilizados. También se incluyeron como variables independientes la edad, la insuficiencia renal y la polimedización. La variable número de determinaciones de INR en los 6 meses previos a la inclusión, se dicotomizó por la moda en $\leq 6 / > 6$, y la variable Charlson se dicotomizó en

$\leq 2 / > 2$. Las tablas presentan los resultados obtenidos con la introducción forzada de variables y en el último paso de la introducción por pasos hacia adelante (*likelihood ratio*).

Se consideró significativa una $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 23.0.

Resultados

La muestra estudiada estuvo formada por 383 pacientes, el 55,4% varones, con edad media (DT) de 75,7 (9,1) años (47-94). El índice de Charlson presentó una puntuación media (DT) de 1,94 (1,54), entre 0 y 9; la puntuación media en el CHADS₂ fue de 3,10 (1,26), entre 0 y 6, y en el CHA₂DS₂-VASc, de 4,63 (1,54), entre 1 y 9.

El control adecuado de la anticoagulación se alcanzó en 177 pacientes (46,2%) según el método directo y en 180 pacientes (47,0%) cuando se utilizó el método Rosendaal (McNemar, $p = 0,804$). Treinta y cuatro pacientes (8,9%) se clasificaron como control inadecuado con el método directo, pero como control adecuado con el método Rosendaal, mientras que 31 pacientes (8,1%) se clasificaron como inadecuadamente controlados con el método Rosendaal, pero adecuadamente controlados con el método directo. Así, se produjo un acuerdo en 318 pacientes (83,0%), 146 acuerdos positivos y 172 acuerdos negativos, lo que denota una concordancia moderada entre ambos métodos (estadístico kappa de 0,659; $p < 0,001$).

En la [tabla 1](#) se muestran las características de todos los pacientes, así como la de los que alcanzaron o no un control adecuado según el método directo y según el método Rosendaal.

El control de la anticoagulación se efectuó en el Centro de Salud en el 80,9% de los pacientes, en el servicio de hematología en el 15,9%, en otro servicio hospitalario en el 2,9%, y un solo paciente (0,3%) realizaba autocontrol.

Los AVK utilizados fueron: acenocumarol en 359 pacientes (93,7%), warfarina en 21 pacientes (5,5%) y no se especificó el AVK utilizado en 3 pacientes. El número de controles INR realizados en los 6 últimos meses varió entre 2 y 27 controles, con una media (DT) de 7,5 (2,9) controles, siendo la moda 6 controles en los últimos 6 meses (un control mensual). El HAS-BLED presentó una media de 2,20 (0,90), entre 0 y 5.

El porcentaje de TRT con el método directo fue del 60,0% (23,8%) y con el método Rosendaal, del 60,3% (26,1%). La [tabla 2](#) presenta las características de la anticoagulación en pacientes que alcanzaron o no el control deseable según el método directo y el método Rosendaal. De acuerdo con el método directo, los pacientes con un control adecuado realizaron menos controles INR en los últimos 6 meses que los que no alcanzaron control adecuado: 6,9 (2,1) vs. 8,0 (3,4), $p < 0,001$, presentaron un HAS-BLED menor: 1,85 (0,79) vs. 2,50 (0,84), $p < 0,001$, y estuvieron un porcentaje de tiempo mayor dentro del rango terapéutico: 76,8 (12,5) vs. 38,1 (14,9), $p < 0,001$. Con el método Rosendaal los hallazgos fueron similares: los pacientes con un control adecuado realizaron menos controles INR en los últimos 6 meses que los que no alcanzaron control adecuado: 7,0 (2,1) vs. 7,9 (3,4), $p < 0,001$, presentaron un HAS-BLED menor: 1,71 (0,76) vs. 2,65 (0,73), $p < 0,001$, y estuvieron un porcentaje de tiempo

mayor dentro del rango terapéutico: 73,2 (12,5) vs. 40,1 (17,9), $p < 0,001$.

En las [tablas 3 y 4](#) se muestran los factores predictivos de control inadecuado de la anticoagulación según el método utilizado para evaluar el control de la anticoagulación. La [tabla 3](#) presenta los resultados obtenidos cuando se utiliza el método directo de evaluación del TRT. En la introducción forzada de variables, número de determinaciones INR en los 6 meses y antecedentes de INR inestable alcanzaron significación estadística, mientras que en la introducción por pasos se añadió la diabetes. Las odds ratios (OR) y el intervalo de confianza (IC) del 95% correspondientes fueron: diabetes, OR: 2,511 (IC 95%: 1,114-5,695); número de determinaciones INR en los 6 meses, OR: 4,747 (IC 95%: 2,094-10,759); INR inestable, OR: 35,371 (IC 95%: 15,058-83,083). La [tabla 4](#) presenta los resultados obtenidos cuando se utiliza el método Rosendaal de evaluación del TRT. La variable antecedentes de INR inestable no fue incluida en el modelo por presentar en la muestra una relación determinista con el control, es decir, todos los pacientes con antecedentes de INR inestable presentan mal control y todos los pacientes sin antecedentes de INR inestable presentan buen control ([tabla 1](#)). Respecto al resto de las variables independientes, en la introducción forzada de variables HAS-BLED alcanzó significación estadística, y la misma variable fue seleccionada en la introducción por pasos, HAS-BLED, OR: 3,991 (IC 95%: 2,520-6,319).

Discusión

Aunque estudios previos han analizado el grado de control de INR en nuestro país¹²⁻¹⁸, el estudio ALADIN es el primero que ha analizado específicamente el grado de control de la anticoagulación con AVK en pacientes atendidos en las consultas de Neurología o de Medicina Interna, así como los factores asociados con el control. Esta información es muy relevante, ya que esta población difiere de la de otros ámbitos sanitarios por su mayor comorbilidad, mayor pluriopatología y mayor frecuencia de ictus previo. Globalmente, los pacientes incluidos en nuestro estudio tenían un número muy elevado de comorbilidades (índice de Charlson: 1,94), con antecedente de ictus en el 50,7% de pacientes. Estos datos contrastan con los del estudio PAULA, donde presentan antecedente de ictus/ataque isquémico transitorio el 13,7%, o con los del estudio CALIFA, con un 14,2%; también con los del estudio FANTASIIA, donde el índice de comorbilidad de Charlson es de 1,2^{12,13,15}.

Es por ello que el estudio ALADIN identifica a una población con mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico que las previamente analizadas en la que el buen control de la anticoagulación alcanza una relevancia especial. En nuestro estudio la puntuación CHADS₂ fue de 3,1, el CHA₂DS₂-VASc de 4,6 y el HAS-BLED de 2,2, mientras que en los estudios PAULA, FANTASIIA y CALIFA éstas son menores^{12,13,15}.

En cuanto al tratamiento anticoagulante, más de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio ALADIN estaban siendo tratados con AVK, datos similares a los encontrados en el estudio GARFIELD-AF¹¹. Sin embargo, un dato relevante es el hecho de que en algo más de la mitad de los pacientes el médico disponía de información suficiente para evaluar la calidad de la anticoagulación.

Tabla 1 Características de los pacientes que alcanzaron o no un control adecuado según el método directo y el de Rosendaal

Variable	Total	Control método directo					Control método Rosendaal				
	(383)	No (206)		Sí (177)		p	No (203)		Sí (180)		p
	N	n	%	n	%		n	%	n	%	
Sexo											
Hombre	212	115	54,2%	97	45,8%	0,847	110	51,9%	102	48,1%	0,541
Mujer	169	90	53,3%	79	46,7%		93	55,0%	76	45,0%	
FA											
Paroxística	92	56	60,9%	36	39,1%	0,209	52	56,5%	40	43,5%	0,469
Persistente	21	9	42,9%	12	57,1%		13	61,9%	8	38,1%	
Permanente	270	141	52,2%	129	47,8%		138	51,1%	132	48,9%	
IR											
No	222	118	53,2%	104	46,8%	0,722	115	51,8%	107	48,2%	0,460
Sí	149	82	55,0%	67	45,0%		83	55,7%	66	44,3%	
Pluripatología											
No	190	95	50,0%	95	50,0%	0,284	90	47,4%	100	52,6%	0,053
Sí	132	74	56,1%	58	43,9%		77	58,3%	55	41,7%	
HTA											
No	59	33	55,9%	26	44,1%	0,661	35	59,3%	24	40,7%	0,255
Sí	318	168	52,8%	150	47,2%		163	51,3%	155	48,7%	
DM											
No	240	117	48,8%	123	51,3%	0,010	122	50,8%	118	49,2%	0,462
Sí	122	77	63,1%	45	36,9%		67	54,9%	55	45,1%	
Demencia											
No	346	189	54,6%	157	45,4%	0,548	182	52,6%	164	47,4%	1,000
Sí	11	5	45,5%	6	54,5%		6	54,5%	5	45,5%	
Ictus											
No	189	104	55,0%	85	45,0%	0,631	105	55,6%	84	44,4%	0,323
Sí	194	102	52,6%	92	47,4%		98	50,5%	96	49,5%	
Polimedicación											
No	61	32	52,5%	29	47,5%	0,799	32	52,5%	29	47,5%	0,905
Sí	319	173	54,2%	146	45,8%		170	53,3%	149	46,7%	
Anemia/sangrado											
No	307	164	53,4%	143	46,6%	0,694	163	53,1%	144	46,9%	0,346
Sí	46	26	56,5%	20	43,5%		21	45,7%	25	54,3%	
Inestabilidad INR											
No	180	34	18,9%	146	81,1%	< 0,001	0	0,0%	180	100,0%	< 0,001
Sí	203	172	84,7%	31	15,3%		203	100,0%	0	0,0%	
		Media	DT	Media	DT	p	Media	DT	Media	DT	p
Edad	382	75,8	(8,7)	75,6	(9,6)	0,856	76,3	(9,1)	75,1	(9,1)	0,200
Charlson	303	2,09	(1,70)	1,78	(1,32)	0,084	2,00	(1,65)	1,89	(1,43)	0,523
CHADS ₂	355	3,14	(1,30)	3,04	(1,21)	0,454	3,11	(1,26)	3,08	(1,27)	0,842
CHA ₂ DS ₂ VASc	351	4,70	(1,59)	4,54	(1,47)	0,338	4,70	(1,60)	4,55	(1,47)	0,114
HAS-BLED	337	2,50	(0,84)	1,85	(0,79)	< 0,001	2,65	(0,73)	1,71	0,76	< 0,001

CHADS₂: Score for Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation; CHA₂DS₂ Vasc: Score for Stroke Risk Assessment in Atrial Fibrillation en AF no valvular; DM: diabetes mellitus; DT: desviación típica; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED: Score for Major Bleeding Risk; HTA: hipertensión arterial; INR: international normalized ratio; IR: insuficiencia renal (tasa filtrado glomerular < 60 ml/min).

Tabla 2 Características del tratamiento en pacientes sin/con control adecuado según el método directo

	Total	Control método directo					Control método Rosendaal				
	(383)	No (206)		Sí (177)			No (203)		Sí (180)		
Variable	N	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
AVK											
Acenocumarol	359	193	53,8%	166	46,2%	0,902	192	53,5%	167	46,5%	0,601
Warfarina	21	11	52,4%	10	47,6%		10	47,6%	11	52,4%	
Servicio											
Neurología	235	126	53,6%	109	46,4%	0,993	121	51,5%	114	48,5%	0,455
Medicina Interna	148	80	54,1%	68	45,9%		82	55,4%	66	44,6%	
Control INR											
Autocontrol	1	0	0,0%	1	100,0%	0,170 ^a	0	0,0%	1	100,0%	0,761 ^a
Centro de salud	310	160	51,6%	150	48,4%		162	52,3%	148	47,7%	
Hematología	61	39	63,9%	22	36,1%		35	57,4%	26	42,6%	
Hosp. no hematología	11	7	63,6%	4	36,4%		6	54,5%	5	45,5%	
		Media	DT	Media	DT	p	Media	DT	Media	DT	p
Número INR 6 meses	359	8,0	(3,4)	6,9	(2,1)	<0,001	7,9	(3,4)	7,0	(2,1)	0,003

AVK: antivitaminas K; DT: desviación típica; INR: *international normalized ratio*; TRT: tiempo en rango terapéutico.^a El paciente con autocontrol no fue incluido en el análisis estadístico.**Tabla 3** Factores relacionados con el inadecuado control de la anticoagulación con el método directo

Variable (cat. ref.)	Introducción forzada						Introducción por pasos hacia adelante (LR)					
	B	ET(B)	OR	IC 95% (OR)		p	B	ET(B)	OR	IC 95% (OR)		p
				Inferior	Superior					Inferior	Superior	
Edad	-0,025	0,024	0,975	0,930	1,023	0,301						
IR (No)	-0,095	0,439	0,909	0,385	2,149	0,828						
DM (No)	0,889	0,463	2,434	0,981	6,036	0,055	0,921	0,415	2,511	1,114	5,659	0,026
Número INR 6 meses (≤ 6)	1,648	0,432	5,196	2,227	12,121	<0,001	1,557	0,418	4,747	2,094	10,759	0,011
INR inestable (No)	3,585	0,493	36,060	13,711	94,837	<0,001	3,566	0,436	35,371	15,058	83,083	<0,001
Charlson (≤ 2)	0,662	0,548	1,939	0,662	5,680	0,227						
HASBLED	0,282	0,280	1,326	0,765	2,296	0,314						
Polimedicación (No)	0,329	0,586	1,389	0,440	4,382	0,575						
Pluripatología (No)	-0,878	0,487	0,416	0,160	1,081	0,072						
Constante	-1,571	1,708	0,208			0,358	-2,740	0,444	0,065			<0,001

 $\chi^2(9) = 127,81(p < 0,001)$; $R^2_{\text{Cox\&Snell}} = 0,45$; $R^2_{\text{Nagalkerke}} = 0,59$ $\chi^2(3) = 121,39(p < 0,001)$; $R^2_{\text{Cox\&Snell}} = 0,43$; $R^2_{\text{Nagalkerke}} = 0,57$.

A pesar de ser una población de alto riesgo tromboembólico y hemorrágico, es importante destacar que el control adecuado de la anticoagulación con AVK solo se logró en el 46,2% según el método directo y en el 47,0% según el método de Rosendaal; dato similar, o algo menor, al encontrado en otros estudios de nuestro entorno realizados en población de menor riesgo, como el estudio PAULA (control adecuado en el 57-60%), el estudio CALIFA (53%), el estudio FANTASIA (46%), el estudio ANFAGAL (57%) y el estudio CHRONOS-TAO (63%)^{12-15,17}. Además, estos resultados concuerdan también con los de los registros realizados a nivel internacional²⁵⁻²⁷. Es importante resaltar que ni los internistas ni los neurólogos eran los responsables de dicho control, habitualmente

realizado por otros especialistas, mayoritariamente en atención primaria (80,9%) y en el servicio de hematología (15,9%); dato concordante con otros estudios españoles^{15,18}. Sin embargo, el grado de control de la anticoagulación fue independiente del lugar habitual del control de INR.

A pesar de que el TRT adecuado solo se alcanzó en el 46,2% y el 47,0% de los casos según el método directo y de Rosendaal, en 6 meses se realizaron un promedio de 7,5 controles, con una moda de 6 controles. El número de controles de INR fue mayor en los pacientes con control inadecuado de la anticoagulación que en los pacientes con correcto control independientemente del método utilizado. En el estudio PAULA el número medio de determinaciones

Tabla 4 Factores relacionados con el inadecuado control de la anticoagulación con el método Rosendaal

Variable (cat. ref.)	Introducción forzada						Introducción por pasos hacia adelante (LR)					
	B	ET(B)	OR	IC 95% (OR)		p	B	ET(B)	OR	IC 95% (OR)		p
				Inferior	Superior					Inferior	Superior	
Edad	-0,003	0,019	0,997	0,961	1,035	0,882						
IR (No)	-0,127	0,347	0,881	0,446	1,738	0,714						
DM (No)	0,026	0,376	1,026	0,491	2,143	0,946						
Número INR 6 meses (≤ 6)	0,350	0,316	1,419	0,763	2,639	0,268						
INR inestable (No)												
Charlson (≤ 2)	-0,487	0,420	0,614	0,270	1,399	0,246						
HAS-BLED	1,509	0,251	4,520	2,766	7,386	<0,001	1,384	0,234	3,991	2,520	6,319	<0,001
Polimedicación (No)	-0,224	0,460	0,800	0,324	1,971	0,627						
Pluripatología (No)	-0,159	0,378	0,853	0,407	1,789	0,674						
Constante	-2,928	1,397	0,053			0,036	-3,099	0,527	0,045			<0,001

$\chi^2(8) = 54,47(p < 0,001)$; $R^2_{\text{Cox\&Snell}} = 0,22$; $R^2_{\text{Nagalkerke}} = 0,30$ $\chi^2(1) = 49,11(p < 0,001)$; $R^2_{\text{Cox\&Snell}} = 0,20$; $R^2_{\text{Nagalkerke}} = 0,27$.

La variable INR inestable no se introduce en la ecuación por generar casillas con ceros.

de INR registradas por paciente en 12 meses fue de 14,4¹⁵, datos que sugieren cierta inercia terapéutica.

A pesar de que la proporción de pacientes con un control adecuado fue similar entre el método directo y el de Rosendaal (46,2% y 47,0%, respectivamente), el grado de acuerdo entre ambos métodos (kappa 0,659) fue más modesto de lo esperado, hallazgo que requiere una ulterior investigación.

En el análisis multivariable, los predictores de control inadecuado del TRT fueron tener diabetes, antecedentes de INR inestable y realizar más de 6 controles de INR en 6 meses cuando se analizaba el control de la anticoagulación por el método directo, mientras que cuando se hacía por el método de Rosendaal se obtenía como predictor la puntuación de la escala HAS-BLED. Por lo tanto, en nuestro estudio encontramos que los pacientes con diabetes, con antecedentes de INR inestable y con puntuación mayor en la escala HAS-BLED se controlaban peor. Otros estudios que han analizado estos factores en poblaciones diferentes a la nuestra coinciden en algunos de ellos, identificando otros factores predictores del mal control. En el estudio PAULA fueron predictores de mal control de INR, además del INR lábil, el sexo femenino, los hábitos dietéticos que pudieran afectar a la anticoagulación y la polimedicación¹⁵, y en el estudio ANFAGAL, la polimedicación, la presencia de insuficiencia renal y una mayor puntuación en la escala HAS-BLED¹⁴.

El presente estudio adolece de algunas limitaciones, debidas a su diseño transversal y al carácter observacional, que no puede evitar posibles sesgos de selección. No obstante, el reducido periodo de reclutamiento (7 meses) y la participación en el estudio de 74 centros españoles tienden a reducir el sesgo por posibles cambios en la práctica clínica y a aumentar la representatividad de la muestra respecto a la población de pacientes con FANV atendida por los servicios de Neurología y Medicina Interna de España. Otra cuestión para reseñar es que de los 750 pacientes incluidos en el estudio ALADIN tratados con AVK, los investigadores pudieron acceder a los controles del INR en 408 de ellos, constanding datos completos de los mismos —y, por tanto, subsidiarios de ser introducidos en el análisis— en 383 pacientes, lo que obliga a reflexionar acerca de la

accesibilidad a la información necesaria para evaluar el control de la anticoagulación en estos pacientes. Restringir el análisis de los valores de INR a los últimos 6 meses podría suponer una limitación, si bien consideramos que es un tiempo suficiente para valorar de manera adecuada los objetivos del estudio. Por otra parte, dado que este estudio se realizó en pacientes con FA atendidos en Neurología y Medicina Interna en España, las conclusiones de este trabajo solo se pueden extender a poblaciones similares. Sin embargo, ante la escasez de datos que actualmente existe en esta población, de muy alto riesgo, los resultados de nuestro estudio resultan muy relevantes para la práctica clínica diaria.

En conclusión, los pacientes con FANV anticoagulados con AVK atendidos en consultas de Neurología y Medicina Interna tienen una elevada comorbilidad y un elevado riesgo tromboembólico. Pese a ello, el control adecuado de la anticoagulación se obtuvo en algo más de la mitad de los pacientes. Los parámetros que se postularon como predictores de mal control con AVK fueron tener diabetes, antecedentes de INR inestable, necesidad de realizar abundantes controles de INR y puntuar alto en la escala HAS-BLED. Así, pacientes con estas características serían los mejores candidatos a recibir tratamiento con anticoagulantes de acción directa, ya que tendrían una alta probabilidad de controlarse mal con AVK.

Conflicto de intereses

J. Vivancos y C. Suárez Fernández son coordinadores del estudio ALADIN. Este estudio fue subvencionado por Bayer. Los autores no tienen otras afiliaciones relevantes o participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con la materia o materiales discutidos en el manuscrito aparte de los divulgados.

Agradecimientos

Content Ed Net (Madrid, España) proporcionó asistencia editorial en la redacción de este manuscrito, con financiación de Bayer Hispania.

Los autores agradecen a Jesús Garrido García, Departamento de Psicología Social y Metodología, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid, por su colaboración con el análisis estadístico de los datos.

Appendix A. Listado de investigadores del estudio ALADIN

Antonio Pose, José Antonio Díaz, Manuel Rodríguez, Marta Pena, Susana Arias, Davinia Larrosa, Álvaro González, Elisa Rodríguez, Montserrat González, Dolores Fernández, Cristina Barbagelata, Natividad Raña, Santiago Freire, J. Manuel Cerqueiro, Héctor Guerrero, Laura Ramos, Leticia Álvarez, José M. de Lis, Carmen Caro, Manuel Seijo, Susana Mederer, Miguel Alberto de Zarraga, José Ferreira, José M. Terrero, Mónica Arias, Roberto Pérez, Joaquín Sánchez, José Maciñeiras, Julián Fernández, Fernando Jaén, David Esteva, Mónica Zamora, Nuria Navarrete, Javier García, Luis Mérida, Miguel Ángel Corrales, Raúl Quirós, Jesús Cantero, Francisco Javier Barrero, Inmaculada Villegas, José Castro, Jesús Foronda, Dionisio Carrillo, Jesús Vega, José Antonio Trujillo, Manuel Montero, Ana Jurado, Carlos Sánchez, Eduardo Agüera-Morales, María Sánchez, Purificación Durán, Rafael Fernández de la Puerta, María Pérez de la Blanca, María Paz Martínez, Óscar Fernández, José Antonio Tamayo, Rafael Bustamante, Pedro Jesús Serrano, Antonio Arjona, Javier Fernández, Manuel Payan, Ricardo Gómez, Daniel Peña, Enrique Cabrerizo, Fernando Salgado, Radka Ivanova Georgieva, Antonio Gil-Núñez, Elena Bello, Fernando Díaz, Antonio Medina, Ana Castellano, Yesica Miranda, Óscar Fabre, Iluminada García Polo, Patricia Ibáñez, Clara Sainz, Fernando Sierra, Esther Aragón, Jaime Díaz, Fernando Aguilar, María Ángeles Ortega, José Antonio Egido, José Carlos Pontes, Miguel Ángel García, Francisco Cabrera, Blanca Batalla, Alex Culla, Carlos Molina, Alan Flores, Laia Seró, Marian Muchada, Pilar Meler, Sandra Boned-Riera, David Cánovas, Jordi Estela, Juli Font, Francisco Purroy, Ikram Benabdelhak, Jordi Sanahuja, Jaume Roquer, Ana Rodríguez, Ángel Ois, Elisa Cuadrado, Jordi Jiménez, Xavier Nogués, Jerzy Kuprinski, Antoni German, Daniel Irigoyen, Juan José Cara, María Àngels Font, Sonia Huertas, Alejandro Martínez-Domeño, Juan Antonio Arroyo, Raquel Delgado-Mederos, Manuel Jesús Gómez-Choco, Juan José Mengual, Sonia M. García, M. del Mar Castellanos, Cecile van Eedenburg, Imma Cañas, Jordi Espinosa, Santiago Montull, Helena Quesada, Xavier Ustrell, Christian Homedes, Irene Navalpotro, Jordi Casanova, Aida Pilar Lago, Carmen Morata, David Gorriz, Iván Moreno, José Tembl, Alejandro Ponz, M. José Fonseca, Raquel Chamorro, Rosario Gil, Vicente Oliver, Ana Pampliega, Arturo Artero, Francesc Puchades, Lamberto Landete, Carlos Vilar, Carmen Jiménez, Bárbara Vives, M. Dolores Moragues, Rosa Díaz, Silvia Tur, José Bernardo Escibano, César Lucas, Francisco Martínez, José Miguel Pons, Amparo Romero, David García, José Pérez, Ramón Villaverde, Salvadora Martínez, Aida Rodríguez, Carlos Tejero, Cristina Pérez, Enrique Mostacero, Covadonga Fernández, Alain Luna, Tomás Pérez, Félix González, Ana de Arce, Maite Martínez, Noemí Díez, Jaime Gállego, Beatriz Zandío, María Herrera, Nuria Aymerich, Roberto Muñoz, Javier Marta, Jorge Artal, José M. Errea, Juan José Timiraos, M. Pilar Moreno, Mar Freijo, Juan Manuel García, M. Carmen

Gil, M. Ángeles Revilla, Enrique Palacio, José Luis Vázquez, María Bestué, Ana Latorre, Eva Calvo, Laura Ballester, Marta Serrano, Jesús M. Juega, M. Ángeles López, Pablo Irimia, Laura Imaz, Blanca Fuentes, Borja Enrique Sanz, Luis Beltrán, Gerardo Ruiz, Patricia Martínez, Demetrio Sánchez, Emilio Barroso, Igor Molina, Marco Antonio Budiño, Jaime Masjuan, Alicia de Felipe, Consuelo Matute, Javier Tejada, Alberto Morán, Esther Fernández, M. del Carmen Riveira, Joaquín Cernedo, Antonio Manquillo, Raquel González, José Carlos Fernández, Marta Guillan, Miguel Yebra, José M. Trejo, Jesús Saiz, Juan Carlos Martínez-Acitores, Yolanda Bravo, Juan Francisco Arenillas, Ana Calleja, Elisa Cortijo, Javier Reyes, Luis López, Pedro Luis Muñoz, M. Ángeles Fidalgo, Jacinto Hernández, José Carlos Gómez, José Carlos Morán, Sonia Gonzalo, Jorge Marrero, José Ángel Satué, Juan Carlos Belinchón, Francisco Moniche, Enrique Calderón, Irene Escudero, Javier de la Torre, Ignacio Casado, Joaquín Antón, Juan Carlos Portilla, Juan Luengo, Joan Rosal, Elena Calzado, Juan Carlos Anglada, Juan Girón, José M. Ramírez, Agustín Pijierro, Ana Roa, Jorge Romero, Mariano Aguayo, Cristina Borrachero, Gema Sanz, M. José Gómez, Miguel Ángel Rico, Antonio Cayon, Eduardo Carmona, Román Cerro, Rafael López, Alfonso Aguirre, Francisco Lozano, José M. Rivera

Bibliografía

1. Barrios V, Calderón A, Escobar C, de la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. *Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol.* 2012;65:47-53.
2. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:259-69.
3. Hernández M, Suárez C. Papel de la medicina interna en la prevención de ictus en fibrilación auricular. *Med Clin (Barc).* 2012;139 Supl 2:36-40.
4. Coll-Vinent B, Junyent M, Orús J, Villaruel C, Casademont J, Miró O, et al. Tratamiento de la fibrilación auricular en los distintos niveles asistenciales de un área sanitaria. *Med Clin (Barc).* 2007;128:125-9.
5. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J, et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol.* 2014;59:25-36.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al., 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;146:857-67.
8. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2003;349:1019-26.
9. Park JN, Lee JS, Noh MY, Sung MK. Association between usual vitamin K intake and anticoagulation in patients under warfarin therapy. *Clin Nutr Res.* 2015;4:235-41.
10. Ibrahim S, Jespersen J, Poller L, European Action on Anticoagulation. The clinical evaluation of International Normalized Ratio variability and control in conventional oral anticoagulant

- administration by use of the variance growth rate. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1540–6.
11. Lip GY, Rushton-Smith SK, Goldhaber SZ, Fitzmaurice DA, Mantovani LG, Goto S, et al., GARFIELD-AF Investigators. Does sex affect anticoagulant use for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The prospective global anticoagulant registry in the FIELD-Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8 2 Suppl 1:S12–20.
 12. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat A. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761–8.
 13. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muñoz J, Castillo-Castillo J, et al., FANTASIA Study Investigators. Quality of anticoagulation with vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38:357–64.
 14. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:753–60.
 15. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:769–76.
 16. Precioso Costa FJ, Larré Muñoz MJ, Navarro Ros FM, Silvero YA, Garrido Sepúlveda L, Llisterri Caro JL. Grado de control y cumplimiento terapéutico de la anticoagulación con acenocumarol en atención primaria. *Semergen.* 2016;42:363–9.
 17. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, et al. Grado de control del tratamiento anticoagulante oral en los centros de atención primaria de la Comunidad de Madrid: estudio CHRONOS-TAO. *Med Clin (Barc).* 2015;145:192–7.
 18. Lobos-Bejarano JM, del Castillo-Rodríguez JC, Mena-González A, Alemán-Sánchez JJ, Cabrera de León A, Barón-Esquivias G, et al. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en atención primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc).* 2013;141:279–86.
 19. Suárez C, Pose A, Montero-Pérez-Barquero M, Roquer J, Gállego J, Ràfols C, et al. Validación del cuestionario de satisfacción ACTS en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales en España. Estudio ALADIN. *Med Clin (Barc).* 2016;147:192–8.
 20. Reig G, Contreras MM, Suárez-Fernández C, González-Hernández A, Cardona P, Pons-Amate JM, et al. Perfil clínico y satisfacción con el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular atendidos en consultas de medicina interna y neurología de España. *Rev Neurol.* 2017;65:361–7.
 21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
 22. SEMI, semFYC, FAECAP. Proceso asistencial de pacientes con enfermedades crónicas complejas y pluripatológicos [consultado 20 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.fesemi.org/documentos/1385470163/publicaciones/guias/proceso-asistencial-enfermedades-cronicas-complejas.pdf>.
 23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de utilidad terapéutica UT/V4/23122013. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 23 de diciembre de 2013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular [consultado 20 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
 24. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236–9.
 25. Jacobs LG, Billett HH, Freeman K, Dinglas C, Jumaquio L. Anticoagulation for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation, including those with falls and/or early-stage dementia: a single-center, retrospective, observational study. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2009;7:159–66.
 26. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015;170:141–8.
 27. Dlott JS, George RA, Huang X, Odeh M, Kaufman HW, Ansell J, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129:1407–14.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

- **M. Contreras**, A. Pose, M. Montero, J. Roquer, J. Gállego, C. Ràfols, J. Vivancos, C. Suárez. Carga y Beneficio del tratamiento anticoagulante en pacientes con Fibrilación auricular no valvular (FANV) atendidos en consultas de Medicina interna y Neurología. Estudio ALADIN. XXXVII Congreso Nacional de la SEMI. Zaragoza. Noviembre 2016.
- **Contreras Muruaga MM**, Suárez Fernández C. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. ALADIN study. 1st PhD Research Symposium in Health Sciences and Biomedicine. School of Medicine UAM. Madrid. Mayo 2018.

OTRAS PUBLICACIONES DE LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

- Gullón A, Sánchez Fuentes D, López-de-Sa E, Martí-Almor J, Barón-Esquivias G, Jiménez López J, **Contreras Muruaga M del Mar**, Suárez Fernández C. Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular. Med Clin (Barc). 2018;150 Suppl 1:8-24. Artículo de revisión.



Uso de anticoagulantes orales en situaciones clínicas complejas con fibrilación auricular

Alejandra Gullón^a, Demetrio Sánchez Fuentes^b, Esteban López-de-Sá^c, Julio Martí-Almor^d, Gonzalo Barón-Esquivias^e, Jesús Jiménez López^d, María del Mar Contreras Muruaga^a y Carmen Suárez Fernández^{a,*}

^aServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^bServicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^dSección de Arritmias, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, IMIM, UAB, Barcelona, España

^eServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

RESUMEN

Palabras clave:

Insuficiencia renal
Cardiopatía isquémica
Síndrome coronario agudo
Cardioversión eléctrica
Ablación de venas pulmonares
Anticoagulantes de acción directa
Valvulopatía
Prótesis
Ancianos
Fragilidad
Anticoagulación oral

En el presente capítulo se actualiza el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular y diferentes situaciones clínicas que requieren consideraciones particulares, como son la cardiopatía isquémica, la cardioversión eléctrica, la ablación de venas pulmonares, la presencia de valvulopatías con o sin prótesis, la insuficiencia renal o la ancianidad y fragilidad. En pacientes con fibrilación auricular no valvular, la presencia de insuficiencia renal incrementa tanto el riesgo trombótico como el hemorrágico. En los estadios leves y moderados, los anticoagulantes de acción directa mostraron un mayor beneficio que warfarina, aunque suelen requerir ajuste de dosis. En el estadio de fallo renal/diálisis, no hay evidencia sólida de que la warfarina resulte beneficiosa y la utilización de los anticoagulantes de acción directa no está recomendada. Por su fisiopatología, se ha considerado que la anticoagulación oral podría ejercer un efecto beneficioso en los pacientes con cardiopatía isquémica. Sin embargo, los anticoagulantes antivitaminas K no han demostrado una relación riesgo-beneficio satisfactoria. Por el contrario, los anticoagulantes de acción directa, en dosis reducidas, podrían ejercer un efecto beneficioso en este escenario en asociación con los antiagregantes.

El uso de los anticoagulantes de acción directa previo a la cardioversión eléctrica en pacientes con fibrilación auricular no valvular parece tener asociado un riesgo de eventos cardioembólicos, al menos comparable a los anticoagulantes antivitaminas K, evitando la demora en aplicar esta técnica en pacientes sin niveles adecuados de INR precarioversión eléctrica. En el contexto de su uso periablación de fibrilación auricular, el dabigatrán y el rivaroxabán demostraron al menos no inferioridad respecto a los anticoagulantes antivitaminas K en cuanto a seguridad.

La coexistencia de cualquier tipo y grado de valvulopatías con la fibrilación auricular obliga a evaluar la indicación de tratamiento antitrombótico de la misma manera que si no existiera valvulopatía. Cuando sea necesaria la anticoagulación, los anticoagulantes de acción directa son de elección en casi todas las situaciones, excepto en los pacientes portadores de una prótesis mecánica o que padezcan enfermedad mitral reumática significativa, que deben tratarse con anticoagulantes antivitaminas K. La elección de la estrategia antitrombótica adecuada en el anciano frágil es una cuestión compleja en que interfieren múltiples factores, más allá de la evaluación del riesgo embólico y hemorrágico. La realización de una evaluación geriátrica integral es fundamental para que la decisión final sea individualizada. Además, esta se debe consensuar y reevaluar periódicamente. Los anticoagulantes de acción directa podrían ser la alternativa más favorable en la mayoría de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csuarezfe@gmail.com (C. Suárez Fernández).

Use of oral anticoagulants in complex clinical situations with atrial fibrillation

ABSTRACT

Keywords:

Renal insufficiency
Ischaemic heart disease
Electrical cardioversion
Pulmonary vein ablation
Direct-acting anticoagulants
Valvular disease
Prosthesis
Elderly
Frailty
Oral anticoagulation

The present article provides an update on anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation in distinct clinical scenarios requiring particular considerations, such as ischaemic heart disease, electrical cardioversion, pulmonary vein ablation, the presence of valvular disease with or without prosthetic valves, and renal insufficiency, as well as old age and frailty. In patients with non-valvular atrial fibrillation, the presence of renal insufficiency increases both thrombotic and haemorrhagic risk. In mild and moderate stages, direct-acting anticoagulants confer a greater benefit than warfarin, although they usually require dose adjustment. In renal failure/dialysis, there is no solid evidence that warfarin is beneficial and the use of direct-acting anticoagulants is not recommended. Because of its pathophysiology, oral anticoagulation could have a beneficial effect in patients with heart disease. However, vitamin K antagonists have not shown a satisfactory risk-benefit ratio. In contrast, direct-acting anticoagulants, at reduced doses, could have a beneficial effect in this scenario in association with antiplatelet agents.

The use of direct-acting anticoagulants prior to electrical cardioversion in patients with non-valvular atrial fibrillation seems to be associated with a risk of cardioembolic events that is at least comparable to that of vitamin K antagonists. Their use avoids delay in the application of electrical cardioversion in patients without adequate INR levels. In the context of their use before and after atrial fibrillation ablation, dabigatran and rivaroxaban have demonstrated at least non-inferiority with vitamin K antagonists in terms of safety.

In patients with any type or grade of valvular disease and atrial fibrillation, the indication of antithrombotic treatment must be evaluated in the same way as in patients with atrial fibrillation and no valvular disease. Whenever anticoagulation is required, direct-acting anticoagulants are the treatment of choice in nearly all situations, except in patients with mechanical valves or who have significant rheumatic mitral disease, who should be treated with vitamin K antagonists. The choice of appropriate antithrombotic strategy in frail elderly patients is complex and involves multiple factors beyond assessment of embolic and haemorrhagic risk. Comprehensive geriatric assessment is essential for an individualised final decision. Moreover, any such decision should be consensus-based and periodically reviewed. Direct-acting anticoagulants could be the most beneficial alternative in most elderly patients with non-valvular atrial fibrillation.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved

Uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal

Introducción

Existe una asociación entre la fibrilación auricular (FA), la insuficiencia renal crónica (IRC) y el ictus. La prevalencia de FA es doble en los pacientes con IRC respecto a los que no la presentan, que alcanza hasta el 22,2% en la fase de fallo renal/diálisis¹. La FA incrementa el riesgo de IRC (riesgo relativo [RR]: 1,64; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,41-1,91)² y su aparición acelera la progresión del deterioro renal. La IRC es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ictus³. Se ha descrito una relación lineal entre el riesgo de ictus y el aumento de la albuminuria, así como con la disminución del filtrado glomerular, que se incrementa un 7% por cada 10 ml/min de descenso⁴.

Esto tiene varias explicaciones; por un lado, el ictus y la IRC comparten factores de riesgo, tales como hipertensión, diabetes, FA e insuficiencia cardíaca, entre otros. Además, diversas alteraciones fisiopatológicas presentes en la IRC, como la disfunción endotelial, así como mayores concentraciones del factor de von Willebrand y del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, favorecen una situación procoagulante.

Paradójicamente, los pacientes con IRC también tienen un mayor riesgo hemorrágico, ocasionado fundamentalmente por la disfunción plaquetaria que provoca la uremia y la contribución de otros factores, como la frecuente hipertensión arterial mal controlada o la administración de heparina en los pacientes en diálisis⁵.

En todos los estudios de FA, la incidencia de complicaciones, tanto isquémicas como hemorrágicas, fue mayor en los pacientes con deterioro de la función renal⁶⁻⁹.

En este escenario, no es de extrañar que los resultados de la anticoagulación para la prevención de ictus y embolias sistémicas en los pacientes con FA e IRC sean diferentes a los que se encuentran en pacientes con función renal normal.

La complejidad de la decisión acerca del uso de anticoagulación en pacientes con IRC se acentúa considerando que las escalas de predicción del riesgo de ictus y de hemorragia habitualmente utilizadas no están adecuadamente validadas en estos pacientes, y hay controversia sobre si la propia IRC debería contabilizarse como un factor independiente en la estimación del riesgo isquémico^{5,10,11}.

Warfarina en pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia renal crónica

La warfarina se metaboliza en el hígado y apenas tiene eliminación renal. En un 99% está unida a las proteínas plasmáticas y no es dializable (tabla 1).

Aunque la warfarina ha sido el fármaco más utilizado en la prevención del ictus en los pacientes con FA, no existen ensayos controlados que hayan valorado sus resultados en pacientes con FA e IRC avanza-

Tabla 1
Propiedades farmacológicas de los anticoagulantes orales

Cualidad	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán	Warfarina
Vida media (h)	8-15	12-14	9-11	5-13	20-60
Eliminación renal (%)	27	80	50	66	< 1
Unión a proteínas (%)	87	35	55	95	99
Depuración tras 4 h de hemodiálisis (%)	7	50-60	9	< 1	< 1

da. Los resultados que se tienen al respecto provienen exclusivamente de estudios epidemiológicos y han aportado resultados dispares¹². Algunos de los primeros estudios observacionales describieron resultados desfavorables, incluso con aumento de ictus y mortalidad¹³⁻¹⁷. En otros, como los obtenidos de los nationwide Danish registries^{18,19} o del US Renal Data System²⁰, se describen efectos beneficiosos.

Un metaanálisis de estos estudios mostró que la warfarina disminuye la incidencia de ictus isquémicos/embolias sistémicas (*hazard ratio* [HR]: 0,70; IC del 95%, 0,54-0,89) y la mortalidad (HR: 0,65; IC del 95%, 0,59-0,72), con aumentos no significativos de las hemorragias mayores (HR: 1,15; IC del 95%, 0,88-1,49) en pacientes con IRC no avanzada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 30 ml/min); sin embargo, los resultados eran desfavorables en pacientes con IRC avanzada, al aumentar el riesgo de hemorragias mayores (HR: 1,30; IC del 95%, 1,08-1,56), sin cambios significativos en el riesgo de ictus (HR: 1,12; IC del 95%, 0,69-1,82) ni en la mortalidad (HR: 0,96; IC del 95%, 0,81-1,13)²¹. Otros metaanálisis han obtenido resultados muy similares²², algunos de ellos con datos exclusivos de estudios de pacientes en hemodiálisis²³⁻²⁶.

Varios ensayos han puesto de manifiesto los excesos de hemorragias que se producen en los pacientes en estadios avanzados de IRC. Un artículo de revisión describe cómo en pacientes con ClCr < 30 ml/min el tratamiento con warfarina incrementa el riesgo hemorrágico 4,9 veces (IC del 95%, 2,6-9,1), en comparación con pacientes con función renal normal²⁷. Se basa en unos estudios antiguos que mostraron una incidencia de hemorragia mayor de 30,5%/año (IC del 95%, 17-50,3) en pacientes con ClCr < 30 ml/min, y de 8,3%/año (IC del 95%, 1,5-12,8) con ClCr de 30-59 ml/min^{28,29}. Estos datos sugieren un improbable beneficio de la warfarina en la IRC terminal. Sin embargo, estudios más recientes muestran una incidencia de hemorragias mayores menor⁶⁻⁹.

Asimismo, la dificultad en conseguir tiempos en rango terapéutico (TTR) adecuados en los pacientes con IRC contribuye, junto con las circunstancias referidas al inicio, al mayor riesgo hemorrágico de estos pacientes al recibir fármacos antivitaminas K (AVK)^{25,29-32}.

Otro factor que puede contribuir a los pobres resultados mostrados en pacientes con IRC avanzada es el hecho de que el tratamiento con warfarina favorece las calcificaciones vasculares³³, que se ha relacionado con la aparición de calcifilaxia (arteriopatía calcificante urémica)³⁴.

Se han publicado 2 estudios epidemiológicos posteriormente a los metaanálisis previamente comentados; ambos han utilizado una metodología de emparejamientos con similares puntuaciones de propensión. En un registro coreano de 9.974 pacientes en hemodiálisis con FA, de los que un 29,3% estaba con warfarina, dicho tratamiento no se asoció con una disminución significativa de los ictus isquémicos (HR: 0,95; IC del 95%, 0,78-1,15) y sí con un aumento de los ictus hemorrágicos (HR: 1,56; IC del 95%, 1,10-2,22)³⁵. Por el contrario, en otro registro de Kaiser Permanente, en el que el 23% de los 4.286 pacientes en hemodiálisis con FA recibía warfarina, esta se asoció con un menor riesgo de muerte (HR: 0,76; IC del 95%, 0,69-0,84) y de ictus isquémico (HR: 0,68; IC del 95%, 0,52-0,91), sin incremento significativo de los ictus hemorrágicos (HR: 1,2; IC del 95%, 0,6-2,2) ni de las hemorragias gastrointestinales (HR: 0,97; IC del 95%, 0,77-1,2); los resultados fueron especialmente favorables en los pacientes que mantenían mejores TTR³⁶.

Anticoagulantes de acción directa en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal

La controversia respecto al balance beneficio/riesgo de los AVK como tratamiento antitrombótico en pacientes con FA e IRC avanzada, despierta el interés por los resultados de los anticoagulantes de acción directa (ACOD) en este entorno.

Estos tienen diferentes grados de eliminación renal (tabla 1) y puede existir sobreexposición en pacientes con IRC.

No se han realizado ensayos específicos de ACOD en pacientes con IRC. Los datos disponibles al respecto proceden de análisis de subgrupos de los estudios fundamentales y de estudios farmacocinéticos. En los 4 estudios fundamentales se excluyeron los pacientes con ClCr < 30 ml/min, y en 3 había reducción de dosis. El estudio ROCKET fue el único en el que se redujo la dosis de rivaroxabán exclusivamente según la función renal, utilizando 15 mg/24 h si el ClCr era de 30-49 ml/min³⁷. En el estudio ARISTOTLE, la dosis de apixabán se redujo a 2,5 mg/12 h si coincidían 2 o más de los siguientes criterios: ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg o creatinina ≥ 1,5 mg/dl³⁸. En el ENGAGE AF-TIMI, la dosis de 60 mg/24 h de edoxabán se redujo a 30 mg/24 h si los pacientes presentaban: ClCr entre 30 y 50 ml/min, peso ≤ 60 kg o uso concomitante de inhibidores potentes de glucoproteína-P³⁹. En el estudio RE-LY se estudiaron 2 dosis de dabigatrán, pero no hubo ningún esquema de reducción de dosis en relación con la función renal⁴⁰.

Los 4 estudios fundamentales de ACOD frente a warfarina en pacientes con FA no valvular (FANV) han publicado los resultados de análisis preespecificados de los pacientes con función renal alterada⁶⁻⁹, que se detallan en la tabla 2.

El porcentaje de pacientes con filtrado glomerular disminuido incluido osciló entre el 15 y el 21,6%. Los pacientes con IRC presentaron más eventos isquémicos y hemorrágicos con independencia del fármaco anticoagulante estudiado. Aunque para la inclusión de los pacientes en los ensayos se aplicó la fórmula de Cockcroft-Gault, la aplicación de otras fórmulas para estimar el ClCr podría modificar los resultados. La función renal no interaccionó con los resultados de eficacia frente a warfarina en ninguno de los 4 estudios. Tampoco interaccionó con los resultados de seguridad de rivaroxabán ni de edoxabán. De hecho, edoxabán demostró una reducción significativa de los sangrados mayores en los 2 grupos de pacientes preespecificados: 30 ≤ 50 ml/min y > 50 ml/min⁹. Sin embargo, se objetivaron interacciones significativas con los resultados de seguridad en el caso de apixabán y dabigatrán: la reducción de hemorragias mayores con apixabán comparado con warfarina fue mayor en los pacientes con mayor deterioro de la función renal ($p \leq 0,03$ para la interacción). Por el contrario, el mejor perfil de seguridad evidenciado con ambas dosis de dabigatrán en pacientes con función renal normal desaparecía en aquellos con ClCr < 50 ml/min, calculado con la fórmula CKD-EPI ($p \leq 0,005$ para la interacción).

Varios metaanálisis han puesto de manifiesto el beneficio de los ACOD en conjunto frente a warfarina en pacientes con IRC leve y moderada (ClCr, 30-89 ml/min)^{41,42}, así como un mayor beneficio clínico neto (BCN) del apixabán y del edoxabán en pacientes con IRC moderada⁴³⁻⁴⁵, aunque estos resultados requieren cierta cautela al no haber comparaciones directas entre ACOD.

A raíz de la descripción de una nefropatía relacionada con warfarina^{46,47}, resulta interesante saber la incidencia del deterioro de la función renal con los ACOD y qué repercusión puede tener su aparición en los resultados que aportan, comparados con warfarina. Un 26% de los pacientes incluidos en el estudio ROCKET⁴⁸ y un 13,6% de los incluidos en el ARISTOTLE⁴⁹ sufrieron un descenso ≥ 20% en el ClCr respecto al valor en el momento de la aleatorización, sin que hubiera diferencias entre los asignados a warfarina ni al ACOD respectivo. Los pacientes que desarrollaron deterioro de la función renal presentaban más comorbilidad y mayor incidencia de eventos adversos respecto a los que no lo desarrollaron. La eficacia de rivaroxabán frente a warfarina fue superior en los pacientes que desarrollaron deterioro de la función renal comparados con los pacientes que no la tuvieron, y no hubo interacción en lo referente a los resultados de seguridad⁴⁸. En el caso de apixabán, la aparición o no de deterioro renal no interaccionó con los resultados de eficacia ni de seguridad⁴⁹. En el estudio RE-LY, el deterioro de la función renal con warfarina fue mayor que con cualquiera de las dosis de dabigatrán, aunque el resultado lo presentan como el valor medio del descenso del ClCr respecto al inicial para cada opción de tratamiento, y no se describe la

Tabla 2

Resultados de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) frente a la warfarina en fibrilación auricular no valvular (FANV) según función renal estimada por diferentes fórmulas⁶⁻⁹

Fórmula		Cockcroft-Gault						CKD-EPI					
Estudio	Fármaco ClCr (ml/min)	I/ES (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	HM (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	I/ES (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.	HM (%/año)	HR (IC del 95%)	p inter.
RE-LY	D110		ITT			ITT		ITT			ITT		
	≥ 80	0,88	0,84 (0,54-1,32)	0,91	1,48	0,61 (0,44-0,84)	0,06	1,09	0,87 (0,53-1,45)	0,77	1,25	0,41 (0,27-0,62)	0,001
	50-79	1,69	0,93 (0,70-1,23)		2,84	0,76 (0,62-0,94)		1,65	0,94 (0,73-1,21)		2,78	0,82 (0,68-0,99)	
	< 50	2,32	0,85 (0,59-1,24)		5,45	0,99 (0,77-1,28)		1,71	0,78 (0,51-1,21)		5,13	1,02 (0,78-1,33)	
	D150	0,71	ITT	0,75	2,04	ITT	0,63	0,81	ITT	0,75	1,78	ITT	0,005
	≥ 80	1,25	0,67 (0,42-1,09)		3,35	0,84 (0,62-1,13)		1,21	0,65 (0,37-1,12)		3,05	0,59 (0,41-0,84)	
	50-79	1,53	0,68 (0,50-0,92)		5,50	0,91 (0,75-1,11)		1,21	0,69 (0,52-0,90)		6,06	0,90 (0,75-1,09)	
	< 50		0,56 (0,37-0,85)			1,01 (0,79-1,30)			0,55 (0,34-0,89)			1,22 (0,95-1,58)	
	Warfarina												
	≥ 80	1,05			2,43			1,25			3,01		
ARISTOTLE	Apixabán		ITT			OT		ITT		0,40		OT	0,004
	> 80	0,99	0,88 (0,64-1,22)	0,70	1,46	0,80 (0,61-1,04)	0,03	1,16	0,87 (0,61-1,25)		1,42	0,62 (0,45-0,85)	
	50-80	1,24	0,74 (0,56-0,97)		2,45	0,77 (0,62-0,94)		1,31	0,83 (0,65-1,05)		2,21	0,86 (0,71-1,04)	
	≤ 50	2,11	0,79 (0,55-1,14)		3,21	0,50 (0,38-0,66)		1,30	0,61 (0,39-0,94)		3,28	0,48 (0,37-0,64)	
	Warfarina												
	> 80	1,12			1,84			1,33			2,30		
	50-80	1,69			3,21			1,59			2,58		
	≤ 50	2,67			6,44			2,13			6,78		
	Rivaroxabán		ITT	0,85		OT	0,48	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	≥ 50	1,92	0,89 (0,73-1,08)		3,39	1,07 (0,91-1,26)							
ROCKET	< 50	2,95	0,86 (0,63-1,17)		4,49	0,95 (0,72-1,26)							
	Warfarina							ND			ND		
	≥ 50	2,16			3,17								
	< 50	3,44			4,70								
	Edoxabán 60			0,94			0,62	ND	ND	0,22	ND	ND	0,23
	≥ 50	1,4	0,87 (0,65-1,18)		2,5	0,82 (0,71-0,95)							
	< 50	2,3	0,87 (0,72-1,04)		4,0	0,76 (0,58-0,98)							
	Warfarina							ND	ND		ND		
	≥ 50	1,6			3,1								
	< 50	2,7			5,3								

ClCr: aclaramiento de creatinina; HR: *hazard ratio* de la variable con ACOD frente a warfarina; IC: intervalo de confianza; I/ES: ictus o embolias sistémicas; ITT: análisis por intención de tratar; ND: dato no disponible; OT: análisis de pacientes en tratamiento; p inter.: p de la interacción de la función renal con el resultado del ACOD frente a warfarina.

repercusión que tiene en los resultados de los tratamientos sobre las variables principales⁵⁰. En un registro taiwanés de FANV, también se observó que el número de pacientes que deterioraban la función renal era menor con dabigatrán que con warfarina⁵¹.

Varios estudios farmacocinéticos han valorado diferentes esquemas posológicos de apixabán⁵²⁻⁵⁴, rivaroxabán^{55,56} y edoxabán^{57,58} en pacientes con fallo renal y/o en diálisis, y han mostrado que estos no producen acumulaciones excesivas del fármaco ni problemas de seguridad. Por el momento, estos resultados hay que interpretarlos con cautela. Un estudio epidemiológico mostró que el uso de dabigatrán y rivaroxabán era creciente en estos pacientes en Estados Unidos, y su uso se asoció a un incremento en las hospitalizaciones y muertes por hemorragias⁵⁹. La Food and Drug Administration (FDA) autorizó el apixabán para los pacientes en hemodiálisis con FANV, en dosis de 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si la edad era de 80 años o mayor, o el peso ≤ 60 kg).

Recomendaciones e indicaciones de los anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular e insuficiencia renal

Salvo contraindicación, los pacientes con FANV con algún factor de riesgo añadido deben ser anticoagulados. Los ACOD parecen aportar un mayor BCN respecto a warfarina³, aunque en España se limita su financiación a determinadas situaciones.

Insuficiencia renal grave y/o diálisis. La anticoagulación en los pacientes con ClCr < 15 ml/min y/o diálisis es controvertida y no hay

consenso en las recomendaciones. Se desaconseja en la prevención primaria de ictus en la guía KDIGO de 2011¹⁰, la warfarina se considera razonable (IIa-B) en las guías AHA/ACC/HRS⁶⁰ y no hay recomendaciones expresas al respecto en la guía ESC de 2016³, aunque en la guía específica sobre el manejo de los ACOD de 2015 se recomienda evitar su uso y considerar como alternativa a los AVK, aunque su beneficio no esté probado en esta situación⁶¹.

Según sus respectivas fichas técnicas, todos los ACOD están contraindicados en la IRC en fallo renal/diálisis; apixabán, edoxabán y rivaroxabán no se recomiendan con ClCr < 15 ml/min, y dabigatrán con ClCr < 30 ml/min⁶²⁻⁶⁵. Las fichas técnicas de los AVK son más imprecisas al respecto, porque están contraindicados siempre que el riesgo hemorrágico supere el riesgo trombótico o el beneficio clínico posible^{66,67}.

Con los datos actuales, la decisión de anticoagular a un paciente con FA e IRC en fase de fallo renal avanzado debe individualizarse teniendo en cuenta otras situaciones y riesgos: ictus previo, esperanza de vida, hemorragias previas y siempre que se consiga un TTR adecuado.

En espera de nuevos datos, una alternativa para estos pacientes puede ser el cierre de la orejuela⁶⁸.

Pese a lo dudoso de la warfarina en la IRC terminal, a los buenos resultados de los ACOD en la IRC leve y moderada y a los alentadores estudios farmacocinéticos en pacientes con IRC terminal, son necesarios estudios específicos con pacientes con IRC grave (algunos ya en marcha)⁶⁹ que puedan clarificar las recomendaciones.

Estadios de insuficiencia renal leve a grave. La anticoagulación puede utilizarse de forma segura en pacientes con IRC leve a grave ($\text{ClCr} \geq 15 \text{ ml/min}$)³, con la consideración de que dabigatrán está contraindicado con $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$ ⁶⁵.

En los pacientes con FANV e IRC leve-moderada, los ACOD, comparados con warfarina, producen un mayor beneficio que en aquellos pacientes con función renal normal³.

Tres consideraciones son obligadas previamente al uso de ACOD en pacientes con IRC: pueden requerir reducción de dosis, con esquemas diferentes para cada uno de ellos (fig. 1); es necesario monitorizar periódicamente la función renal, y previamente a la realización de un procedimiento invasivo hay que determinar la función renal porque el tiempo de suspensión dependerá del riesgo hemorrágico, del ClCr y del fármaco que se esté utilizando, dado su diferente grado de eliminación renal⁷⁰.

Anticoagulación oral en cardiopatía isquémica

Introducción

La mortalidad de la cardiopatía isquémica se debe, básicamente, a 2 mecanismos: la disfunción ventricular y la muerte súbita, ambos muy estrechamente relacionados con el síndrome coronario agudo (SCA) y sus secuelas. El SCA suele producirse por la erosión o rotura de una placa aterosclerótica y posterior formación de trombo coronario, seguida de la oclusión parcial o total del vaso.

Fisiopatológicamente, cuando sucede la ruptura de una placa vulnerable dentro de la arteria coronaria se desencadena una compleja cascada inflamatoria y de coagulación. El daño endotelial provoca una activación de los factores de coagulación específicos de forma escalonada por la vía extrínseca, que a su vez conduce a la formación de fibrina. Este es uno de los motivos por los que se recomienda la anticoagulación en fase aguda del SCA y durante el intervencionismo coronario.

Es necesario tener en cuenta que, tras un SCA, muchos pacientes continúan presentando eventos isquémicos recurrentes o complicaciones tromboembólicas a otros niveles, a pesar de la revascularización, potentes terapias antiplaquetarias, estatinas y otras medidas de prevención secundaria. Por otra parte, la cardiopatía isquémica favorece el desarrollo de FA, insuficiencia cardíaca y formación de trombos intracavitarios, lo que ocasiona un incremento del riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por este motivo, desde hace décadas, se ha considerado que una de las posibles medidas para evitar las recidivas es el empleo rutinario de fármacos antitrombóticos de forma profiláctica. Los AVK después de un SCA han demostrado una reducción signifi-

ficativa de los eventos isquémicos recurrentes manteniendo un rango terapéutico (razón normalizada internacional [INR], 2-3), en comparación con el ácido acetilsalicílico o incluso mayor en asociación con este^{71,72}. Estos datos han alentado el concepto de que una terapia con anticoagulantes orales (ACO) añadida a los agentes antiplaquetarios podría ser efectiva en pacientes con cardiopatía isquémica.

Las características farmacológicas mejoradas de los ACOD, tales como su inhibición altamente selectiva de factores de coagulación específicos y su perfil farmacológico, han estimulado la investigación en ese campo, con la esperanza de poder desarrollar regímenes seguros capaces de ejercer una reducción de nuevos episodios isquémicos⁷³⁻⁷⁵. Sin embargo, en los regímenes que han contemplado una anticoagulación plena rutinaria en asociación con doble antiagregación, a pesar de conseguir una reducción de las complicaciones isquémicas, el incremento asociado de complicaciones hemorrágicas ha determinado que el uso de AVK o ACOD como tratamiento de prevención secundaria no se recomiende rutinariamente y que solamente se contemple bajo ciertas circunstancias especiales.

Por su fisiopatología, eficacia y seguridad, desde hace más de 3 décadas ha quedado establecido que la estrategia de prevención preferente en la cardiopatía isquémica, salvo en los primeros días del SCA, debe estar basada en el tratamiento antiagregante⁷⁶.

En el presente apartado se revisa el tratamiento con ACO en asociación con tratamiento antiagregante en pacientes con cardiopatía isquémica.

Síndrome coronario agudo y fibrilación auricular

El escenario más frecuente y más problemático que se plantea en la práctica clínica actualmente es la aparición de un SCA en pacientes con indicación de ACO. Dentro de estos pacientes, el más habitual es el paciente con FA que es sometido a un intervencionismo percutáneo. Siempre se ha pensado que dado que el mecanismo trombogénico de la FA y el del SCA son diferentes, este se debe abordar con la combinación de tratamiento antiagregante doble y anticoagulación completa, y así se ha reflejado en las guías de práctica clínica durante más de una década. Sin embargo, muy precozmente se ha podido detectar que los pacientes tratados así tienen una tasa elevada de complicaciones hemorrágicas y poco a poco se ha ido recomendando que esta estrategia se limite al menor tiempo posible.

Actualmente, el dilema parece que se encuentra en vías de resolución, especialmente con los ensayos clínicos en los que se ha incluido en la fórmula una dosis reducida de ACOD en combinación con un anti P2Y12, evitando el empleo concomitante de ácido acetilsalicílico, por su efecto gastroerosivo. Existen 3 ensayos clínicos ya publicados y varios en marcha, que acabarán por delinear la mejor estrategia en

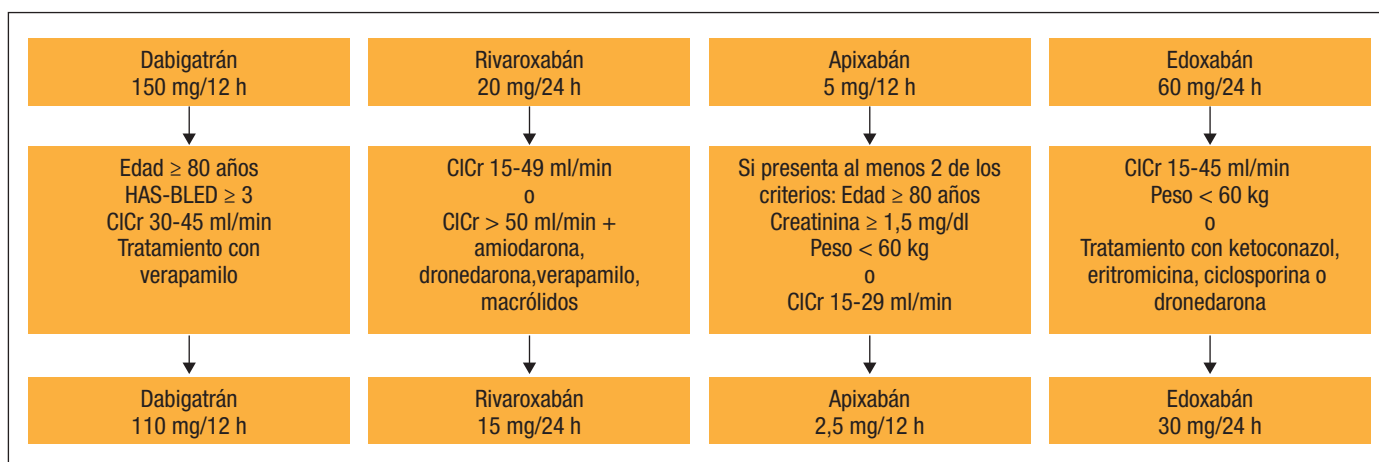


Figura 1. Ajuste de dosis de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) según edad, función renal e interacciones farmacológicas. ClCr : aclaramiento de creatinina.

esta situación cada vez más frecuente. Con los resultados de los ensayos WOEST⁷⁷, PIONEER AF-PCI⁷⁸ y RE-DUAL PCI⁷⁹, parece claro que no existe ninguna base para recomendar rutinariamente la triple terapia de doble antiagregación plaquetaria (DAPT) y anticoagulación completa en pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, con o sin implantación de *stent*, ni en el escenario del SCA. Además, la evidencia científica apoya que la mejor alternativa es el empleo de clopidogrel en asociación con dosis reducida de un ACOD, que en el caso del estudio PIONEER AF-PCI fue rivaroxabán 15 mg/día y en el caso del RE-DUAL PCI, dabigatrán 110 mg/12 h.

El estudio PIONEER AF-PCI es un estudio complejo, donde se comparó el tratamiento con AVK asociado a DAPT frente a 2 estrategias de rivaroxabán, una con dosis muy bajas de rivaroxabán (2,5 mg/12 h) y DAPT, y otra con rivaroxabán a dosis bajas (15 mg/día) y solo un inhibidor de P2Y12. Ambas ramas con rivaroxabán se asociaron a una tasa más baja de hemorragia, pero la estrategia con un solo antiagregante resultó significativamente superior en cuanto a la seguridad, sin afectar a la eficacia⁷⁸. En el estudio RE-DUAL PCI, el riesgo de hemorragia fue menor entre los pacientes que recibieron doble terapia con dabigatrán a dosis bajas asociado a un inhibidor de P2Y12 que entre los que recibieron triple terapia con warfarina, un inhibidor de P2Y12 y ácido acetilsalicílico. También en este estudio, la terapia dual no fue inferior a la terapia triple con respecto al riesgo de eventos tromboembólicos⁷⁹.

El estudio WOEST, por el contrario, estudió un nivel de anticoagulación habitual con AVK en asociación con clopidogrel y también mostró una mayor seguridad que la triple terapia⁷⁷. Este estudio, sin embargo, no ha generado un gran impacto, ya que se trata de un estudio de pequeño tamaño, donde se ha incluido no solo a pacientes con FA, sino también a pacientes con prótesis cardíacas, que necesitan un nivel mayor de anticoagulación en el escenario del SCA o de la cardiopatía isquémica crónica, por lo que resulta difícil su generalización.

Anticoagulación a dosis reducida como prevención secundaria

A pesar del fracaso de la anticoagulación a dosis plena frente a la antiagregación en la cardiopatía isquémica, se ha valorado la posibilidad de un beneficio de dosis reducidas de ACOD en pacientes con cardiopatía isquémica. Solamente 2 estudios han intentado evaluar la eficacia de la anticoagulación a dosis reducida en el SCA junto con DAPT⁸⁰, y más recientemente en cardiopatía isquémica crónica en asociación con ácido acetilsalicílico a dosis bajas⁸¹. Los datos del ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51⁸⁰ sugirieron que en pacientes post-SCA que reciben DAPT, con la adición de rivaroxabán a dosis bajas de 2,5 mg 2 veces al día, es posible mejorar su pronóstico sin aumentar excesivamente el riesgo de hemorragia mayor. Este estudio aleatorizó a 15.342 pacientes con SCA reciente a 2 dosis diarias de 2,5 o 5 mg de rivaroxabán frente a placebo. El 93% de los pacientes recibió DAPT. Ambas dosis de rivaroxabán disminuyeron la combinación de muerte cardiovascular-infarto de miocardio o ictus, así como la tasa de trombosis de *stent*. La dosis baja de rivaroxabán, además, redujo la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, hubo una mayor tasa de hemorragias no fatales, incluyendo hemorragia intracraneal (HIC), pero no hubo aumento en la hemorragia fatal. A pesar de ello, las guías de práctica clínica no recomiendan esta asociación, con una indicación IIb⁸². El motivo de esta falta de reconocimiento ha sido doble: por una parte, en el ensayo ATLAS ACS 2-TIMI 51, la DAPT no incluía la recomendación actual de emplear preferentemente prasugrel o ticagrelor, que han demostrado una mayor eficacia que el clopidogrel en este escenario; en segundo lugar, se ha cuestionado la calidad del ensayo y la FDA ha desestimado su recomendación, especialmente por tener una pérdida de datos superior a la tasa del objetivo primario y un desconocimiento del estado vital de los pacientes del 7,2%, cuando la mortalidad del grupo de placebo fue del 4,5%^{80,83}. Por lo tanto, actualmente la triple

terapia antitrombótica con DAPT y anticoagulación a dosis baja, en general, no se recomienda.

Sin embargo, una nueva aportación ha reavivado este concepto de anticoagulación con ACOD a dosis muy bajas. En el reciente ensayo COMPASS⁸¹, en enfermedad vascular aterosclerótica estable sobre 27.395 pacientes, se suspendió prematuramente el brazo asignado a ácido acetilsalicílico 100 mg/día asociado a rivaroxabán 2,5 mg 2 veces al día, frente a ácido acetilsalicílico solo o rivaroxabán 5 mg 2 veces al día, al demostrar una reducción en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Aunque esta asociación aumentó el número de hemorragias graves, redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa, lo que probablemente hará replantearse esta estrategia en prevención secundaria y, con toda seguridad, modificará las recomendaciones que existen actualmente.

Uso de anticoagulantes en el contexto de la cardioversión eléctrica

La cardioversión eléctrica externa (CVE) es una herramienta terapéutica de primer orden en el tratamiento de la FA persistente^{84,85}. Inicialmente, el uso de fármacos anticoagulantes para la prevención de eventos cardioembólicos asociados a la CVE se restringía a pacientes con enfermedad valvular reumática⁸⁶. Esta práctica luego se extendió al resto de pacientes sometidos a CVE, incluso a los que presentaban FANV.

Estudios realizados en la década de 1990, que incluían la realización de ecocardiografía transesofágica (ETE) previa a la CVE, demostraron de forma sólida el beneficio derivado del uso estandarizado de ACO-AVK en este contexto. De esta manera, la administración de AVK durante 3-4 semanas precordioversión y/o la demostración de la ausencia de trombos en la ETE, y la administración de AVK 1 mes poscardioversión (para así cubrir el riesgo embólico asociado al período de aturdimiento auricular), redujeron de forma significativa la tasa de eventos embólicos^{87,88}. Sin embargo, el inicio de acción lento, el estrecho margen terapéutico de los AVK y sus múltiples interacciones farmacológicas hacen necesarias múltiples medidas del INR y ajustes de dosis, que hacen engorroso su uso en la práctica clínica diaria. Este panorama puede haber cambiado con la llegada de los nuevos ACO no vitamina K.

Anticoagulantes de acción directa

En los últimos años se han incorporado al arsenal terapéutico nuevos fármacos ACO o ACOD, incluyendo dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Ensayos aleatorizados multicéntricos han demostrado su, al menos, no inferioridad respecto a los AVK en pacientes con FANV. De ello se infiere que los ACOD puedan también ser útiles en la reducción del riesgo cardioembólico asociado a la CVE. Sin embargo, los datos disponibles derivaban de análisis *post-hoc*, los cuales no gozaban de la potencia estadística necesaria para preconizar su uso en este contexto clínico de forma sólida. Recientemente se han llevado a cabo nuevos ensayos clínicos aleatorizados con rivaroxabán y edoxabán que avalan su uso en este contexto. A continuación, se revisa la evidencia de cada uno de los nuevos anticoagulantes.

Evidencia con dabigatrán. En el estudio RE-LY se hicieron 1.983 CVE en 1.270 pacientes, 647 del brazo de dabigatrán 110 (D110), 672 de dabigatrán 150 (D150) y 664 en el brazo warfarina⁸⁹. No hubo diferencias en la incidencia de embolia cerebral o sistémica entre los 3 brazos (0,8, 0,3 y 0,6%, respectivamente). Se observó una incidencia discretamente más elevada de hemorragias mayores en el brazo D110 (1,7%) respecto a warfarina (0,6%) y a D150 (0,6%). Sorprendentemente, en este mismo estudio, la dosis de 110 había demostrado menor tasa global de hemorragias (mayores y menores) que la warfarina. El porcentaje de pacientes en los que se practicó una ETE previa a CVE fue del

25% en el grupo D110, del 24% en el D150 y del 13% en el de warfarina. El porcentaje de pacientes en los que se encontró trombo intraauricular fue del 1,8, 1,2 y 1,1%, respectivamente. Los autores concluyen que para demostrar superioridad del D150 respecto a warfarina haría falta un estudio que incluyera entre 14.666 y 38.400 pacientes.

Evidencia con rivaroxabán. En el estudio ROCKET-AF, los datos de CVE se mezclan con los de cardioversión farmacológica y con los de ablación⁹⁰. Entre las 3 modalidades, solo se hicieron 460 cardioversiones en 321 pacientes, 160 en el brazo rivaroxabán y 161 en el brazo warfarina. De hecho, solo hubo 143 CVE en este estudio. No hubo diferencias en el objetivo primario (embolia cerebral o sistémica), con una tasa del 1,88 y el 1,86% en los brazos rivaroxabán y warfarina, respectivamente. Sí se encontró un aumento de la hospitalización poscardioversión o ablación, pero no fue diferente entre ambos grupos. Si solo se atendía a los pacientes sometidos a CVE, un 0,9% de ellos presentó embolia central o periférica estando bajo tratamiento con rivaroxabán. Hay que destacar que en este estudio los pacientes incluidos tenían una puntuación CHADS₂ marcadamente superior a la reportada en los estudios RE-LY y ARISTOTLE. También se debe recordar que la CVE planeada era criterio de exclusión en este estudio y que, además, la mayoría de los enfermos tenía formas de FA persistente o permanente. Ello sugiere que, en los enfermos en los que se realizó CVE, esta se indicó de forma no electiva por empeoramiento clínico debido a inestabilidad hemodinámica o a fallo cardíaco, lo cual podría potencialmente favorecer un posible exceso de complicaciones asociadas a la CVE.

Dadas las limitaciones comentadas, se realizó un nuevo estudio aleatorizado para valorar la utilidad y la seguridad del rivaroxabán en este contexto. El estudio X-VerT⁹¹ incluyó 1.504 pacientes aleatorizados a rivaroxabán 20 mg (15 mg si la función renal estaba entre 30 y 49 ml/min) frente a AVK (warfarina u otros, según preferencia local del investigador), en una proporción 2:1. Los investigadores seleccionaban una opción de cardioversión precoz (entre 1 y 5 días tras la aleatorización) o tardía (entre 3-8 semanas). El objetivo primario de eficacia fue un compuesto de embolia, accidente vascular transitorio, embolia periférica, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, que se dio en 5 de 978 pacientes (0,51%) en el grupo rivaroxabán, frente a 5 de 492 pacientes en el grupo AVK (1,02%), sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo rivaroxabán, de los 5 eventos, 4 fueron en la estrategia de cardioversión precoz, mientras que en el de AVK, 3 lo hicieron en la estrategia precoz y 2 en la estrategia tardía. El objetivo primario de seguridad fue hemorragia mayor y tampoco hubo diferencias, ya que hubo 6 hemorragias mayores en el grupo rivaroxabán (0,6%), frente a 4 (0,8%) en el grupo AVK. Lo que sí demostró este estudio es que el uso de rivaroxabán se asociaba a un tiempo a cardioversión significativamente más corto en comparación con el uso de AVK ($p < 0,001$). Por tanto, rivaroxabán no solo era una buena alternativa, tan eficaz y segura como los AVK, sino que además ahorra tiempo.

Evidencia con apixabán. En el estudio ARISTOTLE (for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) se realizaron 743 CVE en 540 pacientes, 265 de ellos incluidos en el grupo apixabán y 275 en el grupo warfarina⁹². Estos pacientes llevaban incluidos en el estudio una media de más de 6 meses antes de su primera cardioversión (243 días en el grupo apixabán y 251 días en el grupo warfarina) y se hizo ETE en cerca del 26%, sin evidenciarse en ninguno de ellos trombo auricular. En este estudio no hubo ninguna embolia sistémica o cerebral a los 30 días en ninguno de los grupos y se registró una hemorragia mayor (el 0,2% con warfarina frente al 0,3% con apixabán), un infarto de miocardio (el 0,2 frente al 0,3%) y 2 muertes (el 0,4 frente al 0,6%) en cada grupo. No se sabe, no obstante, si los excelentes resultados obtenidos en el estudio ARISTOTLE se mantendrán en pacientes en los que se inician ACOD con solo 3 semanas de antelación de la CVE.

Evidencia con edoxabán. En el estudio ENGAGE AF-TIMI 48³⁹ se hicieron muy pocas cardioversiones, ya que solo un 25% de los pacientes incluidos tenía FA paroxística. En total se hicieron 632 CVE en 365 pacientes, 114 en el brazo warfarina, 140 en el brazo de dosis alta de edoxabán (60 mg/día) y 111 en el brazo de dosis baja de edoxabán (30 mg/día). A los 30 días post-CVE se observó embolia cerebral o periférica en 2 pacientes con la dosis baja de edoxabán y ningún evento tanto en el grupo warfarina como en el de dosis alta de edoxabán. No hubo eventos hemorrágicos en ninguno de los 3 grupos y tan solo hubo una muerte en el grupo de edoxabán a dosis altas⁹³.

Dada la escasez de datos, también edoxabán se sometió a un nuevo estudio aleatorizado para valorar la eficacia y seguridad de este fármaco en el contexto de la CVE. Así, recientemente se ha publicado el estudio ENSURE AF⁹⁴, que incluyó 2.199 pacientes que fueron aleatorizados a un brazo de edoxabán de 60 mg/día, que se reducía a la mitad en caso de que hubiera uno o más de los siguientes factores: CLCr entre 15-50 ml/min, bajo peso (≤ 60 kg) o uso concomitante de inhibidores de las glucoproteínas P, frente a enoxaparina-warfarina. La mitad de cada uno de los grupos se hizo bajo la estrategia de ETE y la otra mitad no. No hubo diferencias en el objetivo primario de eficacia: 5 de 1.067 en el grupo enoxaparina frente a 11 de 1.082 en el grupo enoxaparina-warfarina. Asimismo, no hubo diferencias en el objetivo primario de seguridad, 16 frente a 11. Tampoco hubo diferencias en si la estrategia se guiaba mediante ETE o sin ella. Con este estudio se logró acortar el tiempo para realizar la cardioversión hasta tan solo 2 horas después de tomar la dosis de edoxabán. Esto genera una ventaja porque permite ganar tiempo, hecho que es vital para obtener mejores resultados en este tipo de pacientes⁶³.

Conclusiones

Con todos estos datos, la elección de ACOD (por delante de AVK) para prevenir embolias asociadas a la CVE en pacientes con FANV parece segura y eficaz. Hay que tener en cuenta que, además de demostrar al menos una no inferioridad respecto a la warfarina, los ACOD son más cómodos de utilizar y se obtienen niveles adecuados de anticoagulación de forma más rápida y estable⁹⁵. Recientemente se ha publicado un metaanálisis que incluye todos los estudios nombrados. En dicho estudio, de Renda et al.⁹⁵, se incluyen 6.854 cardioversiones en 6.148 pacientes, y demuestra que los ACOD muestran un RR de 0,82 (IC del 95%, 0,38-1,75) para embolia central o periférica y un RR de 0,98 (IC del 95%, 0,51-1,87) para hemorragia mayor, es decir, no se observaron diferencias significativas frente a los AVK.

En resumen, el uso de los ACOD previo a CVE en pacientes con FANV parece tener asociado un riesgo de eventos cardioembólicos al menos comparable a los ACO-AVK en la mayoría de casos. Las ventajas de su uso frente a los AVK incluyen, sobre todo, evitar la demora en aplicar esta técnica en pacientes que llegan al momento de la CVE sin niveles adecuados de INR pre-CVE. No obstante, se requiere tener presente la adherencia siempre que se haga una CVE a pacientes bajo ACOD. Si hay dudas razonables acerca de la toma de todas las dosis durante las 3 semanas previas a la CVE, se debería hacer una ETE para asegurar la ausencia de trombos en la orejuela, tal como recomiendan las guías de consenso de la EHRA (European Heart Rhythm Association) publicadas en 2015⁶¹.

Uso de anticoagulantes orales en el contexto de la ablación de venas pulmonares

La ablación con catéter de las venas pulmonares ha pasado de ser un tratamiento experimental a ser, en la actualidad, la piedra angular en el tratamiento de pacientes con FANV paroxística y sintomática, y en algunos pacientes seleccionados con formas persistentes⁹⁶. Sin embargo, la ablación comporta un notable riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos por procedimiento. Una encuesta inter-

nacional publicada hace algunos años mostraba que hasta un 4,5% de los pacientes sometidos a ablación presentaba algún tipo de complicación mayor (entre ellas un 2,8% eran hemorragias mayores y un 0,94% eventos tromboembólicos)⁹⁷.

Si se tienen en cuenta los resultados de estudios observacionales y estudios aleatorizados, parece ser que el régimen de utilizar los AVK de forma ininterrumpida con un INR entre 2 y 3 es superior a la estrategia de utilizar heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada como puente a la ablación^{98,99}. Sin embargo, como ya se ha comentado, el uso de los AVK es engorroso por su estrecho margen terapéutico y por sus múltiples interacciones. Tras la llegada de los ACOD, se podría especular si estos pueden ser útiles y eficaces en el contexto de la ablación de FA. A este respecto, se han publicado múltiples estudios observacionales, que tienen el inconveniente de utilizar regímenes diferentes de anticoagulación con o sin parada de estos, con administración de heparina no fraccionada pre o pospunción transeptal, con diferentes márgenes de ACT (*activating clotting time*), con reinicio de los ACOD nada más retirar las vainas o bien al día siguiente de retirarlas, y finalmente utilizando diferentes ACOD. Esto los hace difícilmente comparables. En cuanto a los estudios fundamentales de los 4 ACOD, los datos que aportan respecto a ablación son escasos. Sin embargo, recientemente se han publicado datos de estudios aleatorizados, específicamente dirigidos a resolver este tema. Así pues, se revisará en cada uno de los ACOD cuál es la evidencia hasta ahora conocida.

Evidencia con dabigatrán. Con esta molécula se ha publicado muy recientemente un estudio aleatorizado denominado RE-CIRCUIT¹⁰⁰. Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado con diseño abierto (*open-label*), pero ciego para la adjudicación de eventos. Comparaba el efecto de D150 2 veces al día frente a warfarina con INR entre 2-3. En ambos brazos, la ablación se hacía entre 4-8 semanas del inicio del anticoagulante, de forma ininterrumpida, y se mantenía hasta 8 semanas postablación. El objetivo primario era la presencia de hemorragias mayores durante las 8 semanas postablación y los objetivos secundarios la presencia de eventos tromboembólicos u otros eventos hemorrágicos.

Se incluyeron 704 pacientes, de los cuales se llevó a cabo la ablación en 635; dos tercios de la muestra eran pacientes con FA paroxística. Las características clínicas basales de los pacientes estaban bien balanceadas. Los resultados mostraron que para el objetivo primario hubo significativamente menos eventos con D150 que con warfarina. Concretamente, 5 pacientes (1,6%) con hemorragias mayores con D150 frente a 22 (6,9%) con warfarina. Dabigatrán se asoció a un menor número de taponamientos pericárdicos periprocedimiento y complicaciones vasculares inguinales que warfarina. Hubo un único evento tromboembólico y fue en el grupo warfarina.

En resumen, parece que la estrategia de D150 2 veces al día resultó más segura que la de warfarina y, por tanto, es una opción que hay que considerar en pacientes que se deben someter a ablación de venas pulmonares.

Evidencia con rivaroxabán. El ensayo multicéntrico que respalda el uso de rivaroxabán en el contexto de la ablación es el estudio VENTURE AF¹⁰¹. Este estudio aleatorizó a 248 pacientes a rivaroxabán 20 mg de forma ininterrumpida frente a AVK en una razón 1:1. Los pacientes debían tomar el anticoagulante al menos 3 semanas antes de la ablación y seguirlo durante 4 semanas postablación. En caso de no tener el tiempo mínimo de anticoagulación preablación eran sometidos a una ETE para descartar la presencia de trombos en la orejuela. El 74% de los pacientes tenía FA paroxística. El CHA₂DS₂-VASC medio era de 1,6. Las únicas diferencias entre los pacientes asignados a rivaroxabán era que habían recibido una mayor dosis de heparina no fraccionada intraprocedimiento frente al grupo de warfarina para mantener el ACT en rango. Sin embargo, el ACT fue significativamente inferior en el brazo rivaroxabán que en el brazo warfarina (302 frente a 322). No hubo diferencias en los resultados de este estudio

para ambos brazos de tratamiento. Hubo una única hemorragia mayor, un único evento tromboembólico y una única muerte de causa vascular, todos ellos en el brazo warfarina. Los objetivos secundarios, compuestos por otras hemorragias no mayores o cualquier evento, no fueron diferentes en ambos brazos. Los autores concluyeron que el uso de rivaroxabán de forma ininterrumpida es una alternativa a los AVK para la ablación de la FA.

Posteriormente, Vamos et al.¹⁰² han publicado un metaanálisis que revisa 7.400 pacientes incluidos en 15 estudios observacionales y uno aleatorizado (VENTURE AF), que compara el efecto de rivaroxabán frente a AVK en pacientes sometidos a ablación (1.994 pacientes en el grupo rivaroxabán y 5.406 en el grupo AVK). En este metaanálisis, los autores concluyen que el riesgo de eventos tromboembólicos tiene una tendencia a ser menor con el rivaroxabán (4/1.954) que con los AVK (19/5.219; $p = 0,052$). Las hemorragias mayores tienden a ser iguales (23/1.994 con rivaroxabán frente a 90/5.406 con AVK; $p = 0,23$). Los eventos menores tampoco mostraron diferencias entre ambas estrategias.

Evidencia con apixabán y edoxabán. Dado que estos ACOD salieron más tarde, aún no se han publicado los datos de los estudios aleatorizados que se están llevando a cabo con estos fármacos en régimen ininterrumpido frente a warfarina. El estudio con apixabán, el AXAFA-AFNET 5, prevé incluir 650 pacientes en los que se compara apixabán a dosis de 5 mg/12 h frente a warfarina. En la actualidad ha terminado la inclusión de pacientes, pero aún no hay datos publicados. Respecto a edoxabán, está empezando el reclutamiento en el ELIMINATE-AF, que dará información probablemente a finales de 2018.

En resumen, los ACOD parecen ser una alternativa segura y eficaz a los AVK dados de forma ininterrumpida en el contexto de los procedimientos de ablación de FA. Hasta que el grueso de la evidencia no se publique, las guías de práctica clínica de la ESC⁹⁶ lo consideran una alternativa, si bien en el RECIRCUIT, D150/12 h ha demostrado incluso mejores resultados que warfarina. Como pasa con los estudios fundamentales, no se puede decir qué ACOD es mejor que otro, puesto que no se han comparado directamente entre ellos.

Anticoagulantes orales en el paciente con valvulopatía, prótesis valvular mecánica o prótesis biológica

Introducción

Los 4 ensayos fundamentales con ACOD presentaron criterios diferentes respecto a la inclusión de enfermos con valvulopatías³⁷⁻⁴⁰. De los 71.683 pacientes incluidos en dichos ensayos, 13.585 (18,95%) padecían valvulopatías importantes, pero con una distribución irre-

Tabla 3
Pacientes con valvulopatías incluidos en los 4 ensayos clínicos

	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE
Total	3.950 (21,8%)	2.003 (14,1%)	4.808 (26,4%)	2.824 (13%)
Valvulopatía mitral				
Insuficiencia mitral	3.101	1.756	3.526	2.250
Estenosis mitral	193		131	
Valvulopatía aórtica				
Insuficiencia aórtica	817	486	887	369
Estenosis aórtica	471	215	384	165
Insuficiencia tricuspídea	1.179		2.124	
Cirugía valvular previa/prótesis biológica		42	251	314
Valvuloplastia		64		19
Otras		11		

gular: en el estudio RE-LY se incluyeron 3.950 pacientes (21,8%) con diferentes tipos de valvulopatía; en el ROCKET, 2.003 pacientes (14%); en el ARISTOTLE, 4.808 (26,4%), y en el ENGAGE, 2.824 (13%) (tabla 3)¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Uso de anticoagulantes orales en pacientes con valvulopatía

Los pacientes que se incluyeron en los 4 ensayos fundamentales con enfermedad valvular presentaban un riesgo cardiovascular mayor que aquellos sin valvulopatía. La puntuación de la escala de riesgo CHADS₂ en los pacientes con enfermedad valvular fue mayor que en los que no la padecían: en el ensayo RE-LY, 2,3 frente a 2,1 ($p < 0,001$); en el ARISTOTLE, 2,2 frente a 2,1 ($p < 0,001$), y en el ENGAGE, 2,91 frente a 2,83 ($p < 0,001$); sin embargo, esto no ocurría en el estudio ROCKET, 3,5 frente a 3,5 ($p = 0,98$)¹⁰³⁻¹⁰⁶.

Dos metaanálisis de los 4 estudios han demostrado que la utilización de ACOD frente a warfarina reduce el riesgo de ictus y embolia sistémica, tanto en los pacientes con valvulopatía (HR: 0,70; IC del 95%, 0,58-0,86) como en los que no la padecen (HR: 0,84; IC del 95%, 0,75-0,95). De la misma manera, demuestran que no existen diferencias en el riesgo de hemorragia entre los ACOD y la warfarina. Ambos estudios recomiendan usar "libremente" los ACOD en los pacientes con un amplio espectro de valvulopatías y respaldan la definición de FA valvular solo en los pacientes con estenosis mitral significativa o prótesis mecánicas^{107,108}.

Respecto al uso concomitante de AVK y antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75-100 mg/día), las guías europeas de 2017 recomiendan que se debe considerar su uso en los pacientes que sufran una tromboembolia, a pesar de un buen control del INR, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C, o en casos de coexistencia de arteriosclerosis, con una clase de recomendación IIb y un nivel de evidencia C¹⁰⁹.

Valvulopatía mitral.

- **Estenosis mitral.** No se han publicado estudios específicos en pacientes con esta patología, y solo se incluyeron 324 pacientes con estenosis mitral no grave en los estudios RE-LY y ARISTOTLE. En estos pacientes, no se ha descrito una mayor tasa de embolias cuando se tratan con ACOD frente a warfarina. Sin embargo, no existen ensayos clínicos en los que se haya incluido a pacientes con estenosis mitral grave, sobre todo de origen reumático, que se considera la de mayor riesgo de tromboembolia, por lo que, de acuerdo a las guías europeas, en estos pacientes con estenosis mitral significativa se deben usar los fármacos AVK o heparina y no los ACOD, con una clase de recomendación III y un nivel de evidencia C^{3,109}. Sin embargo, no existe evidencia que sugiera una respuesta diferente al tratamiento con warfarina o con ACOD.
- **Insuficiencia mitral.** La etiología de la insuficiencia mitral es definitiva a la hora de evaluar el riesgo de tromboembolia. La aparición de insuficiencia mitral en los pacientes con estenosis mitral de origen reumático, cuando se complica con la aparición de FA, incrementa sustancialmente el riesgo de ictus. Sin embargo, este incremento no se produce en los casos de enfermedad de la válvula no reumática como prolapso valvular mitral, endocarditis, disfunción papilar o de cuerdas o dilatación del anillo. Diferentes estudios han demostrado menor riesgo de embolias en pacientes con doble lesión mitral que en aquellos con estenosis mitral pura, con mayor riesgo entre los pacientes en los que la insuficiencia mitral es ligera frente a aquellos en los que es grave^{110,111}. En los pacientes con FA no reumática, la presencia de insuficiencia mitral es un factor protector frente al ictus, sobre todo en los que presentan un crecimiento de la aurícula izquierda¹¹².

En los 4 ensayos fundamentales referidos, la insuficiencia mitral es la valvulopatía más prevalente, con un total de 10.633 pacientes incluidos con dicha patología. En ninguno de los 4 subanálisis

que se han realizado se describen diferencias en los resultados de eficacia y seguridad de los ACOD sobre la warfarina¹⁰³⁻¹⁰⁶. Por tanto, en estos pacientes con insuficiencia mitral, los ACOD se deben considerar y las guías europeas de 2017 los recomiendan, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia B¹⁰⁹.

- **Valvulopatía mitral sometida a reparación quirúrgica.** Los pacientes sometidos a reparación mitral tienen un riesgo bajo de eventos embólicos y el riesgo es mayor durante el primer año de la intervención, lo que justifica la recomendación de ACO durante los 3-6 meses posteriores a la intervención. Sin embargo, no hay muchos datos disponibles con relación a la eficacia del tratamiento con warfarina en los meses posteriores a la reparación mitral y su uso en los pacientes con anuloplastia es también controvertido. No está claro que los pacientes sometidos a reparación mitral sean diferentes a los que tienen una valvulopatía no reumática que implique un tratamiento diferente, como para no recomendar el uso de los ACOD^{113,114}. Sin embargo, las guías europeas de 2017 consideran que los fármacos AVK se deben considerar durante los primeros 3 meses después de la implantación de una prótesis biológica mitral o de una reparación mitral, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C¹⁰⁹.

Valvulopatía aórtica. No se ha descrito que exista un mayor riesgo de ictus en los pacientes que presentan valvulopatía aórtica y FA respecto a los que tienen solo FA. Por ello, se puede afirmar que la enfermedad valvular aórtica cuando se acompaña de FA no incrementa el riesgo de ictus más allá de lo que lo hace la propia FA¹¹⁴.

En los 4 ensayos fundamentales de ACOD se incluyeron un total de 2.559 pacientes con insuficiencia aórtica y 1.235 con estenosis aórtica. Tampoco se observaron diferencias en el efecto beneficioso de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con FA y estenosis o insuficiencia aórtica¹⁰³⁻¹⁰⁶. Por ello, tal como recomiendan las guías europeas de 2017, los ACOD se deben considerar en pacientes con ambas valvulopatías aórticas y FA, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia B¹⁰⁹.

Valvulopatías derechas. No hay datos referentes a los pacientes que sufren específicamente valvulopatías pulmonares, pero sí respecto a la enfermedad tricúspide.

No existe evidencia en la bibliografía de un papel específico de la insuficiencia tricúspide en aumentar la incidencia de tromboembolia en los pacientes que padecen FA. En los estudios RE-LY y ARISTOTLE se incluyeron 3.303 pacientes con insuficiencia tricúspide, sin que se describa un incremento del riesgo embólico de estos pacientes. Es más, se vuelve a demostrar la superioridad de los ACOD frente a la warfarina en los pacientes con esta valvulopatía y FA, con igual riesgo de hemorragia^{103,105}.

En casos de intervención quirúrgica sobre la válvula tricúspide, las guías europeas de 2017 consideran que los fármacos AVK se deben considerar durante los primeros 3 meses después de la implantación de una prótesis biológica tricúspide o de una reparación tricúspide, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C¹⁰⁹.

Prótesis valvulares mecánicas

Los pacientes portadores de prótesis mecánicas tienen un riesgo muy elevado de tromboembolias y requieren anticoagulación con fármacos AVK, incluso si están en ritmo sinusal^{115,116}. El riesgo de tromboembolia de las prótesis mecánicas es del 4% anual si no se anticoagulan, y del 1 al 2% anual incluso bajo tratamiento anticoagulante, y el riesgo en los pacientes portadores de prótesis mitrales es el doble comparado con los portadores de prótesis aórticas¹¹⁷⁻¹¹⁹. El uso de los fármacos AVK se debe establecer sobre la base de un INR al menos de 2,5 en las prótesis mitrales y de 2,0 en las prótesis aórticas^{3,118,119}.

Un único estudio incluyó pacientes sometidos a sustitución valvular aórtica o mitral por prótesis mecánicas en los 7 días previos y los

aleatorizó a dabigatrán frente a warfarina en una razón 2:1. La dosis de dabigatrán fue 150, 220 o 300 mg 2 veces al día según la función renal, y la dosis de warfarina se ajustó para obtener un INR entre 2-3 o entre 2,5-3,5 según el riesgo de embolia. El estudio se terminó precozmente debido a un elevado número de eventos tromboembólicos y hemorrágicos en el brazo de dabigatrán al llegar a 252 pacientes. Durante el seguimiento hubo que ajustar la dosis de dabigatrán o retirarlo en 52 de los 162 pacientes (32%). Nueve pacientes (5%) del grupo de dabigatrán sufrieron un ictus, y ninguno en el de warfarina. En el brazo de dabigatrán, 7 pacientes (4%) presentaron hemorragia mayor, y 2 (2%) en el brazo de warfarina; curiosamente todas ellas fueron hemopericardio¹²⁰. Después de esta mala experiencia con dabigatrán, las guías europeas y americanas específicamente recomiendan no usarlo en este tipo de pacientes, con una clase de recomendación III y un nivel de evidencia B^{109,118}.

Prótesis valvulares biológicas

Las prótesis biológicas se consideran menos trombogénicas que las mecánicas, y dentro de las biológicas, las válvulas pericárdicas son menos trombogénicas que las porcinas. El tratamiento antitrombótico a largo plazo debe evitarse en los pacientes a los que se les implanta una prótesis biológica, sin otros factores de riesgo de embolia. Sin embargo, el tratamiento antitrombótico óptimo en los primeros meses del implante de una prótesis biológica quirúrgica o mediante intervencionismo, no se conoce bien^{3,114}. En concreto, no hay estudios aleatorizados que evalúen la utilidad de los ACOD en pacientes con FA a los que se les implanta una prótesis aórtica percutánea¹¹⁴.

Los AVK siguen siendo de elección durante el período postoperatorio inicial. Aunque los ACOD probablemente ofrezcan la misma protección, estos no se han evaluado. En los pacientes que permanecen en ritmo sinusal se utiliza solamente antiagregación¹¹⁹.

Hasta ahora hay muy poca evidencia del uso de ACOD en los pacientes con prótesis biológicas, pero una pequeña serie de 105 pacientes con prótesis biológicas sometidos a ablación transcatéter de venas pulmonares con ACOD sin interrumpirse, comprobó que estos fármacos se pueden usar de manera segura¹²¹. No obstante, a día de hoy, la recomendación, en espera de futuros estudios, es que los pacientes con prótesis biológica en los que coexiste una FA crónica con una función cardíaca normal se deben anticoagular con AVK, con un objetivo de INR de 2,5 de manera indefinida. Sin embargo, datos extraídos de un subanálisis preespecificado del estudio ENGAGE AF que incluyó a 191 pacientes con válvulas bioprotésicas tratados con edoxabán en el régimen 60/30 comparado con warfarina, presentaron tasas más bajas de infarto de miocardio, ictus o muerte de causa cardiovascular y de los beneficios clínicos netos. Así, edoxabán puede utilizarse en este tipo de pacientes tras 3 meses de la implantación de la válvula protésica^{63,121bis}. Las guías europeas de 2017 recomiendan los ACOD como alternativa a los fármacos AVK después de la implantación quirúrgica o transcatéter de una prótesis biológica aórtica durante los 3 primeros meses, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C¹¹. Asimismo, dichas guías recomiendan que se debe considerar el uso de dosis bajas de ácido acetilsalicílico durante los 3 primeros meses después del implante de una prótesis aórtica biológica o de cirugía de reconstrucción valvular aórtica, con una clase de recomendación IIa y un nivel de evidencia C¹⁰⁹.

Conclusión

Recientemente se ha sugerido abandonar la definición de FANV y sustituirla por el término "MARM-AF", acrónimo de "mechanical and rheumatic mitral valvular AF", que pudiera ser útil para identificar a los pacientes con un riesgo trombótico verdaderamente elevado, en los que los AVK deben ser de elección¹¹⁴. El uso de los ACOD está ampliamente respaldado en la mayoría de lesiones valvulares no incluidas dentro del MARM-AF, incluso cuando se someten a reparación quirúrgica. Es muy

probable que las prótesis biológicas que precisan ACO a largo plazo deban tratarse con AVK, aunque existe evidencia que sugiere el beneficio de los ACOD en estos pacientes. No hay datos sobre pacientes sometidos a implante de válvulas percutáneas que precisen ACO.

Anticoagulación en el anciano frágil con fibrilación auricular no valvular

Introducción

La FA es la arritmia más frecuente en nuestro medio. Su prevalencia aumenta con la edad, y llega a alcanzar un 18% en los españoles mayores de 80 años¹²² y un 31% en los hospitalizados en medicina interna y geriatría¹²³.

Su importancia radica en la morbimortalidad que conlleva, derivada del riesgo de tromboembolia, complicaciones cardiovasculares y deterioro cognitivo. En particular, el riesgo de ictus isquémico aumenta entre 3 y 5 veces en los mayores de 80 años y es causa directa de más del 20% de ellos¹²⁴, por lo que la elección de la estrategia antitrombótica adecuada es clave.

Los mismos factores que favorecen el riesgo trombótico, aumentan el riesgo de hemorragia; así, los pacientes con mayor riesgo de ictus suelen ser también aquellos con mayor riesgo de hemorragia¹²⁵. En ancianos, conviene resaltar que, a pesar de que ambos riesgos están incrementados, generalmente el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico^{126,127}.

Un importante marcador pronóstico en población añosa es la fragilidad, que antecede a la discapacidad, que está muy unida al envejecimiento¹²⁸ y se asocia a fracturas, hospitalización, institucionalización y mortalidad¹²⁹. Al ser potencialmente tratable y reversible, los esfuerzos deben ir encaminados a su detección precoz.

Se define como un síndrome biológico consistente en la disminución de la reserva y la resistencia a estresores, resultante del déficit de múltiples sistemas fisiológicos, que acaba causando vulnerabilidad¹³⁰. Es un concepto multidimensional, que se puede valorar desde distintas perspectivas a través de múltiples escalas; la más utilizada es la de Fried y Watson de 2001¹³¹.

Recientemente se ha descrito el perfil del anciano con FANV atendido en servicios españoles de medicina interna, y ha evidenciado la alta prevalencia de comorbilidades y fragilidad^{126,127,132} (tabla 4).

Evidencia del beneficio de la anticoagulación en la fibrilación auricular no valvular en los pacientes ancianos y frágiles

El uso de ACO en los ancianos con FANV para prevenir ictus y otras embolias sistémicas es inferior al indicado. Las principales razones de ello son la edad, la elevada percepción por parte de los médicos del riesgo hemorrágico, las caídas y las dudas respecto a su eficacia en esta población^{133,134}. Sin embargo, ninguna de estas constituye una contraindicación formal para su uso.

Tratamiento antitrombótico convencional: antiagregantes y anticoagulantes antivitaminas K

Tanto el ácido acetilsalicílico como los anticoagulantes AVK han demostrado disminuir el riesgo de ictus cardioembólico en pacientes con FANV, la warfarina es sustancialmente más eficaz¹³⁵ y se ha demostrado que el beneficio relativo de la antiagregación disminuye con la edad¹³⁶.

El uso de antiagregantes como único tratamiento antitrombótico en ancianos sigue siendo muy frecuente, alcanza un 18% en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna en España¹²⁶ y un 19,3% en atención primaria¹³⁷, probablemente debido a una percepción errónea de un menor riesgo hemorrágico asociado¹³⁸.

El estudio BAFTA demostró la mayor eficacia antitrombótica de los AVK frente al ácido acetilsalicílico en mayores de 75 años. Los pacientes con warfarina experimentaron una reducción del 52% de la

Tabla 4

Características de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular (FANV) atendidos en servicios de medicina interna (MI) españoles

	Registro NONAVASC ^a	Estudio ESPARTA ^b	Estudio ALADIN ^c
Ámbito	Hospitalización MI	CCEE y hospitalización MI	CCEE MI (35,3%) y neurología (64,7%)
n	804	837	1.337
Edad media (años)	85 ± 5,1	83 ± 5,0	75 ± 8,9
Sexo femenino (%)	53,9	51,3	44,2
HTA (%)	87,6	84,3	85,3
Dislipemia (%)	44,3	52,8	–
Diabetes mellitus (%)	38,9	39,1	32,4
Antecedente de ictus isquémico (%)	14	19,2	60,8
Insuficiencia cardíaca (%)	65,4	62,7	25,7
Cardiopatía isquémica (%)	24,4	14,6	15,5
Insuficiencia renal crónica (%)	45	53,9	33,2
Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASC	5,18 ± 1,41	5,0 ± 1,4	4,8 ± 1,5
Puntuación HAS-BLED	2,65 ± 1,23	2,1 ± 0,9	2,0 ± 0,9
Índice de Charlson	3,97 ± 2,6	–	2,0 ± 1,6
Índice de Barthel	66,5 ± 31,4	–	–
Dependientes graves (%)	24,5	6,7	4
Deterioro cognitivo moderado-grave (%)	13,5	–	3,2
Institucionalización (%)	10	6,2	–
Frágiles (%)	50,3	–	–
Número medio de principios activos en tratamiento habitual	8,57 ± 3,5	9,1 ± 3,5	–
Número medio de comprimidos diarios	9,72 ± 4,6	11,0 ± 4,8	–
Caídas en año previo (%)	30,1	25,1	–

CCEE: consultas externas; HTA: hipertensión arterial.

^aReferencia 126.

^bReferencia 127.

^cReferencia 132.

variable principal (ictus fatal/incapacitante, HIC y embolia arterial), con un riesgo similar de hemorragia mayor¹³⁶.

Años después, el estudio AVERROES comparó la eficacia del ácido acetilsalicílico frente a apixabán en pacientes con riesgo elevado de ictus no candidatos a AVK. Apixabán redujo un 55% el riesgo de ictus/embolias sistémicas en comparación con el ácido acetilsalicílico, con similar riesgo de hemorragia mayor¹³⁹.

De forma consecuente, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de antiagregantes como alternativa a los ACO en ancianos³.

El estudio ATRIA introdujo el concepto de BCN, que se define como la tasa anual de ictus isquémico y embolia arterial evitados, menos las HIC secundarias, multiplicadas por 1,5, debido a su gran impacto clínico. El BCN de la warfarina fue de 0,68 eventos evitados por cada 100 personas/año. Los pacientes con ictus previo y los mayores de 85 años fueron los más beneficiados¹⁴⁰. Estudios posteriores confirmaron que el BCN de la warfarina se mantiene a cualquier nivel de riesgo hemorrágico¹⁴¹.

A pesar de su eficacia, el uso de AVK se ve limitado por su estrecho rango terapéutico y sus frecuentes interacciones con fármacos y alimentos, que implican la necesidad de monitorización de sus valores en sangre para ajustar la dosis, dado que su BCN es dependiente del TTR^{3,142}.

Estudios en vida real muestran malos resultados respecto a la calidad de la anticoagulación con AVK de forma que, aproximadamente, solo un 50% de los pacientes tienen un TTR adecuado^{143,144}.

Esta dificultad para el manejo óptimo de los AVK los ha convertido en los fármacos con mayor tasa de “efectos adversos relacionados con medicamentos” en los ancianos¹⁴⁵, y la HIC es la complicación más temida, responsable del 90% de las hemorragias fatales¹⁴⁶.

Anticoagulantes de acción directa

Desde 2011 se dispone de ACOD para FANV, con un perfil farmacocinético y farmacodinámico más predecible, amplia ventana terapéutica y menos interacciones, lo que hace posible su uso en dosis fijas sin requerir monitorización de valores.

Todos ellos han demostrado la no inferioridad y/o superioridad respecto a la warfarina para la prevención del ictus en FANV (de media, un 19% de reducción de riesgo), con un descenso del 50% de HIC y una disminución del 12% de mortalidad¹⁴⁷.

Representación del paciente anciano en los ensayos clínicos aleatorizados

A pesar de que no se han desarrollado ensayos clínicos directamente dirigidos a poblaciones ancianas, su representación en los ensayos fundamentales con ACOD no es despreciable. Sus características están resumidas en la tabla 5, y los resultados de eficacia y seguridad en subanálisis de mayores de 75 años, en la tabla 6.

En los mayores de 75 años que participaron en el estudio RE-LY⁴⁰, la dosis de 150 mg de dabigatrán fue más eficaz para prevenir ictus y/o embolias sistémicas en comparación con warfarina, mientras que la de 110 mg se mostró no inferior.

Se evidenció una interacción directa entre el tratamiento y el riesgo de hemorragia asociada a la edad. En los mayores de 75 años, la dosis de 110 mg se asoció a tasas similares de hemorragia mayor, con una tendencia a un mayor riesgo con la de 150 mg. Ambas dosis presentaron con mayor frecuencia hemorragias gastrointestinales. A pesar de ello, la reducción significativa de HIC fue consistente, independientemente de la edad¹⁴⁸.

Tabla 5

Características principales de los ensayos clínicos fase III de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Fármaco	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
n	18.113	14.264	18.201	21.105
Edad media (años)	71,5	73	70	72
Pacientes > 75 años, n (%)	7.258 (40,1)	6.229 (43,7)	5.678 (31,2)	8.474 (40,2)
Dosis estudiadas	110 o 150 mg cada 12 h	20 g diarios	5 mg cada 12 h	60 o 30 mg diarios
CHADS ₂ medio	2,1	3,5	2,1	2,8
CHADS ₂ ≥ 3 (%)	36	87	30	53
TTR (%)	64	58	66	68
Pacientes con ClCr < 50 ml/min (%)	19	20	17	13
Puede administrarse machacado y/o por SNG	No	Sí	–	Sí

ClCr: aclaramiento de creatinina; CHADS₂: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Previous Stroke; SNG: sonda nasogástrica; TTR: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 6

Resumen de los resultados de eficacia y seguridad de los subanálisis en mayores de 75 años de los ensayos clínicos aleatorizados en fase III de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

	RE-LY	ROCKET AF	ARISTOTLE	ENGAGE AF-TIMI 48
Ictus y embolia sistémica, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 0,67 (0,49-0,90)	0,80 (0,63-1,02)	0,71 (0,53-0,95)	Edoxabán 60/30 mg: 0,83 (0,67-1,04)
	Dabigatrán 110 mg: 0,88 (0,66-1,17)			Edoxabán 30/15 mg: 1,12 (0,91-1,40)
Hemorragia mayor, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 1,18 (0,98-1,42)	1,11 (0,92-1,34)	0,64 (0,52-0,79)	Edoxabán 60/30 mg: 0,83 (0,70-0,99)
	Dabigatrán 110 mg: 1,01 (0,83-1,23)			Edoxabán 30/15 mg: 0,47 (0,38-0,58)
HIC, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 0,42 (0,25-0,70)	0,80 (0,50-1,28)	0,34 (0,20-0,57)	Edoxabán 60/30 mg: 0,40 (0,26-0,62)
	Dabigatrán 110 mg: 0,37 (0,21-0,64)			Edoxabán 30/15 mg: 0,31 (0,19-0,49)
Hemorragia gastrointestinal, HR (IC del 95%)	Dabigatrán 150 mg: 1,79 (1,35-2,37)	2,81 frente a 1,66*, p < 0,0002	ND	Edoxabán 60/30 mg: 1,32 (1,01-1,72)
	Dabigatrán 110 mg: 1,39 (1,03-1,98)			Edoxabán 30/15 mg: 0,72 (0,53-0,98)

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; ND: dato no disponible.

*Tasa de eventos 100 pacientes/año.

En el estudio ROCKET AF, el rivaroxabán demostró no inferioridad respecto a la warfarina en la prevención de ictus/embolias sistémicas³⁷. En mayores de 75 años, la eficacia antitrombótica y el riesgo de hemorragia fueron similares a los de los más jóvenes¹⁴⁹.

Los pacientes con rivaroxabán presentaron con mayor frecuencia hemorragias gastrointestinales, aunque la mortalidad fue baja y similar en ambos grupos de tratamiento¹⁵⁰.

El estudio ARISTOTLE comparó la eficacia y seguridad de la warfarina frente al apixabán. Apixabán se asoció a un riesgo significativamente menor de ictus/embolias sistémicas, mortalidad por cualquier causa, riesgo de hemorragia mayor e HIC en comparación con warfarina³⁸. Estos resultados fueron consistentes, independientemente de la edad, y el beneficio neto fue superior en pacientes de mayor edad, incluso en ≥ 80 años¹⁵¹.

Finalmente, el estudio ENGAGE AF-TIMI 48 comparó edoxabán con warfarina a dosis de 60 y 30 mg/día, que se redujeron a la mitad si los pacientes cumplían alguno de los siguientes criterios: ClCr, 30-50 ml/min; peso ≤ 60 kg, o uso concomitante de ketoconazol, eritromicina, ciclosporina o dronedarona³⁹.

En mayores de 75 años, ambas dosis mostraron un riesgo similar de ictus/embolias sistémicas frente a warfarina, menor riesgo de hemorragia mayor y de HIC, y la reducción asociada a la dosis baja fue superior. La eficacia y seguridad del edoxabán fue consistente, independientemente de la reducción de dosis y edad de los pacientes.

Debido al mayor riesgo embólico y particularmente hemorrágico de los pacientes ancianos frente a los más jóvenes, el BCN y la reducción absoluta del riesgo de eventos, frente a warfarina, fueron mayores en los ancianos. Estos resultados se confirmaron en los subgrupos de mayores de 80 (17%) y 85 (4,3%) años¹⁵².

A pesar de las diferencias en el diseño y características de los pacientes de los distintos estudios, de forma global puede decirse que los ACOD son, al menos, tan eficaces en la prevención de ictus/embo-

lias sistémicas como warfarina en ancianos con FANV. Las dosis bajas de dabigatrán y edoxabán son menos eficaces que warfarina para la prevención de ictus isquémico, que se compensa con una mayor reducción del riesgo de ictus hemorrágico. El uso de ACOD se asocia a una disminución significativa de HIC, mientras que el riesgo de hemorragia mayor es similar al de warfarina, salvo en el caso de apixabán y edoxabán, con los que el riesgo es menor¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Anticoagulantes de acción directa y fragilidad

Los pacientes frágiles con FANV reciben con menor frecuencia un tratamiento anticoagulante adecuado, pero presentan un mayor riesgo embólico y mortalidad¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

Los datos sobre la eficacia de los ACOD en estas condiciones son aún escasos y controvertidos, dada la exclusión sistemática de los pacientes con peor situación funcional y cognitiva de los ensayos clínicos aleatorizados^{159,160}.

Múltiples estudios de vida real publicados, a pesar de sus limitaciones, confirman la eficacia de los ACOD en la prevención del ictus y la HIC en ancianos frágiles. Sin embargo, la evidencia respecto a las hemorragias extracraneales es heterogénea entre los distintos fármacos, con un aparente mejor perfil de seguridad de apixabán y las dosis bajas de dabigatrán y edoxabán^{161,162}.

Manejo práctico del uso de la anticoagulación oral en los pacientes ancianos y frágiles

Salvo en escenarios muy concretos como la FA valvular, la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (ClCr < 15-30 ml/min) o la hemodiálisis y, posiblemente, aquellos pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva (sobre todo recidivante y baja), en los que los AVK siguen siendo de elección, los ACOD son la alternativa más favorable en la mayoría de los pacientes añosos con FANV.

Las recomendaciones actuales sugieren una evaluación multidimensional del riesgo embólico y hemorrágico, asociada a una valoración geriátrica integral, para la adecuación de la estrategia antitrombótica a la situación clínica y expectativas vitales de cada paciente^{158,163-165}.

Para ello, varios factores deben tenerse en consideración:

Comorbilidades y antecedentes médicos. En pacientes con antecedentes previos de hemorragia gastrointestinal debería considerarse, en primer lugar, el uso de AVK o ACOD de bajo riesgo, como apixabán, y dosis baja de edoxabán, y evitar el uso de dabigatrán y rivaroxabán^{159,166,167}. Debe evitarse el uso concurrente de fármacos gastroerosivos^{3,164}.

En pacientes de alto riesgo hemorrágico deben corregirse los factores modificables: consumo de antiinflamatorios no esteroideos y alcohol o la hipertensión mal controlada^{3,169}.

En estos pacientes, el apixabán y el edoxabán parecen ofrecer el mejor balance beneficio/riesgo¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Función renal. Los subanálisis con ACOD en pacientes con ERC mostraron que su eficacia fue no inferior a warfarina en todos ellos. La seguridad también fue similar y apixabán (2,5 mg/12 h) fue significativamente más seguro^{41,168}.

A pesar de que en la ficha técnica se permite el uso de ACOD desde ClCr > 15 ml/min en el caso de los anti-Xa y 30 ml/min para dabigatrán, las últimas guías recomiendan evitar su uso en ClCr < 25-30 ml/min³.

Los pacientes ancianos y frágiles tienen mayor probabilidad de sufrir deterioro de la función renal en el contexto de enfermedades agudas, por lo que su vigilancia es fundamental. Esta se debe evaluar antes del comienzo del tratamiento con ACOD y, posteriormente, al menos una vez al año, o con mayor frecuencia en los pacientes frágiles o con ERC (al menos cada 6 meses o siempre que se sospeche un deterioro agudo)^{3,164,169}.

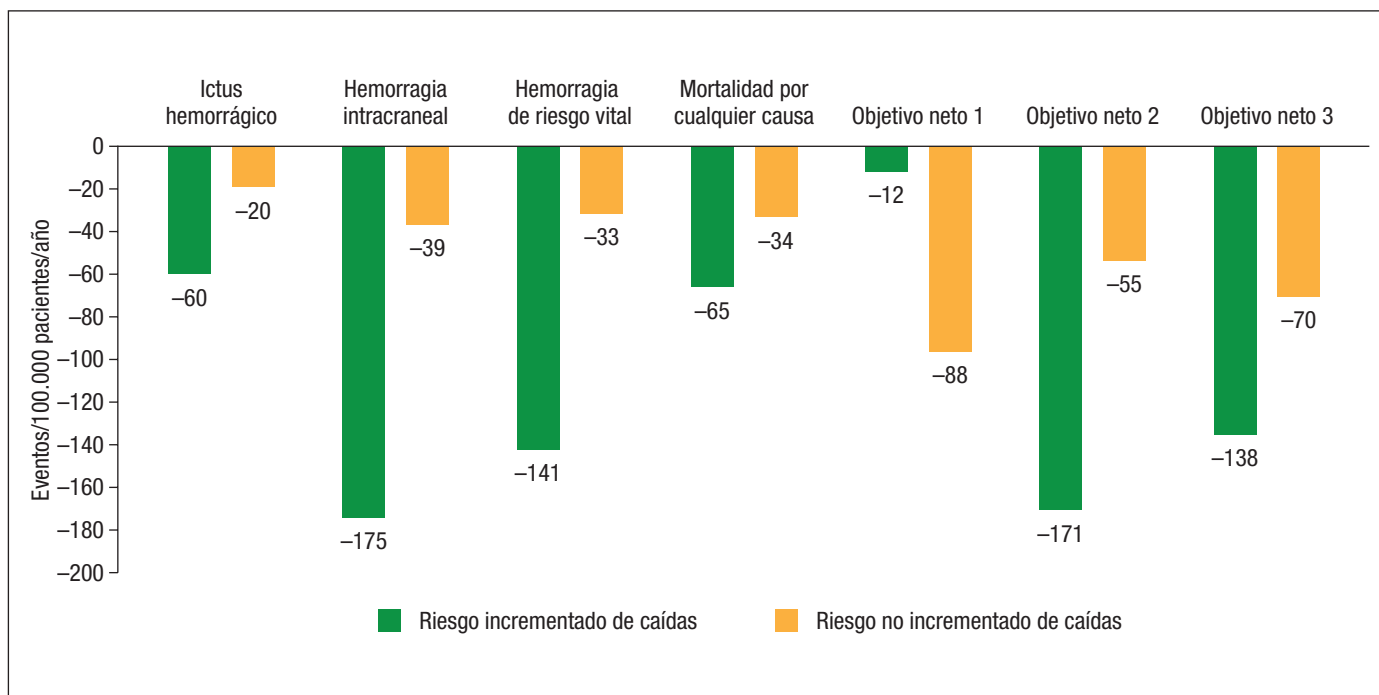


Figura 2. Edoxabán (dosis alta) comparado con warfarina en pacientes con y sin riesgo incrementado de caídas. Reducción de riesgo absoluto. Hemorragia de riesgo vital: hemorragia intracraneal o hemorragia asociada con compromiso hemodinámico que requiere intervención. Objetivo clínico neto 1: muerte/ictus/embolia sistémica/hemorragia mayor. Objetivo clínico neto 2: muerte o ictus incapacitante o hemorragia de riesgo vital. Objetivo clínico neto 3: muerte o ictus o embolia sistémica o hemorragia de riesgo vital. Modificada de referencia 174.

Riesgo de caídas. La predisposición a las caídas en pacientes anticoagulados se ha relacionado con un mayor riesgo de HIC y mortalidad¹⁷⁰. Sin embargo, esta asociación es controvertida^{171,172}. Modelos matemáticos sugieren que los pacientes con alto riesgo trombótico tendrían que caerse más de 295 veces al año para que el riesgo de HIC excediese el riesgo de ictus isquémico, cuando la media de caídas en ancianos es de 1,8 al año¹⁷³. De forma consecuente, el riesgo de caídas no debe considerarse una contraindicación absoluta para la ACO^{3,163-165}.

En los pacientes en riesgo deben evaluarse pormenorizadamente los factores predisponentes y corregir los modificables (alteraciones visuales, ortostatismo, hipoglucemias, etc.).

Dada la reducción de la HIC con los ACO respecto a warfarina, su uso estaría recomendado en esta población^{3,163-165}.

El estudio ENGAGE AF-TIMI fue el único con un análisis preespecificado de pacientes con riesgo elevado de caídas. A pesar de un mayor riesgo absoluto de complicaciones hemorrágicas y mortalidad, edoxabán mostró similar eficacia y seguridad en comparación con warfarina en los pacientes con riesgo de caídas respecto a los pacientes sin riesgo, de forma que la reducción absoluta del riesgo fue mayor en los primeros¹⁷⁴ (fig. 2).

Deterioro cognitivo. Para la prescripción de tratamiento anticoagulante en pacientes con deterioro cognitivo y FA deben valorarse factores como el estadio de la demencia, la calidad de vida, presencia o no de cuidador y la esperanza de vida en años sin discapacidad. Esta decisión se debe reevaluar periódicamente. Solo en fases muy avanzadas debería considerarse evitar o retirar la anticoagulación, previa información del cuidador principal^{175,176}.

Dosificación. Los ancianos reciben con frecuencia dosis bajas de ACO, que en ocasiones son prescripciones inapropiadas, lo que ocasiona una infradosificación que podría comprometer su eficacia^{177,178}. El ajuste de dosis de los ACO debe realizarse según ficha técnica (fig. 1).

Monitorización y adherencia. La evaluación de la adherencia es necesaria a la hora de la elección del tratamiento anticoagulante. Se deben considerar las preferencias del paciente y plantear posologías de monodosis diaria para favorecerla y/o reducir la polifarmacia¹⁷⁹. En caso de que no se pueda asegurar una adherencia adecuada, la ACO se debería evitar^{3,164}.

Conclusiones

La prescripción del tratamiento anticoagulante en ancianos frágiles con FANV es una cuestión compleja que se debe individualizar.

Es necesario poner en consideración, más allá de las escalas de riesgo embólico/hemorrágico, factores como la comorbilidad, el estado funcional y cognitivo, las preferencias del paciente y sus expectativas vitales a través de la incorporación de una evaluación geriátrica integral de forma rutinaria en la práctica clínica diaria.

La decisión final se debe consensuar con el paciente y/o cuidadores a cargo, tras discutir los posibles riesgos y beneficios, así como reevaluarse periódicamente para que el balance sea siempre el más favorable.

Conflicto de intereses

Carmen Suárez Fernández declara haber recibido pagos por ponencias de Bayer, Daiichi-Sankyo, BMS-Pfizer y Boehringer Ingelheim.

El resto de autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LY, Ayanian J, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(3S1):A7-8.
2. Ouditayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4482.

3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
4. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindle RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1162-9.
5. Chunduri S, Folstad JE, Vachharajani TJ. Antithrombotic therapy in end-stage renal disease. *Hemodial Int*. 2017;21:453-71.
6. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker RC, Halperin JL, Nessel CC, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*. 2011;32:2387-94.
7. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-30.
8. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation. A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation*. 2014;129:961-70.
9. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
10. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:572-86.
11. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation*. 2013;127:224-32.
12. Black-Maier E, Piccini JP. Oral anticoagulation in end-stage renal disease and atrial fibrillation: is it time to just say no to drugs? *Heart*. 2017;103:807-8.
13. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:2223-33.
14. Wizemann V, Tong L, Satayathum S, Disney A, Akiba T, Fissell RB, et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. 2010;77:1098-106.
15. Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2662-8.
16. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius AC, Essebag V, Eisenberg MJ, Rahme E, et al. Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation*. 2014;129:1196-203.
17. Genovesi S, Rossi E, Gallieni M, Stella A, Badiali F, Conte F, et al. Warfarin use, mortality, bleeding and stroke in haemodialysis patients with atrial fibrillation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:491-8.
18. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hommel K, Køber L, Lane DA, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:625-35.
19. Bonde AN, Lip GYH, Kamper AL, Hansen PR, Lamberts M, Hommel K, et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2471-82.
20. Shen JJ, Montez-Rath ME, Lenihan CR, Turakhia MP, Chang TI, Winkelmayer WC. Outcomes after warfarin initiation in a cohort of hemodialysis patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:677-88.
21. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest*. 2016;149:951-9.
22. Tan J, Liu S, Segal JB, Alexander GC, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2016;17:157.
23. Li J, Wang L, Hu J, Xu G. Warfarin use and the risk of stroke and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25:706-13.
24. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Dandecha P, Noppakun K, Phrommintikul A. Efficacy and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. 2016;3:e000441.
25. Van Der Meersch H, De Bacquer D, De Vriese AS. Vitamin K antagonists for stroke prevention in hemodialysis patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J*. 2017;184:37-46.
26. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, Harel S, Dorian P, Yan AT, et al. Warfarin and the risk of stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation receiving dialysis: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2017;33:737-46.
27. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR, Abramson S, Jardine M, Zhao S, et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:2888-99.
28. Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:433-40.
29. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:912-21.
30. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J*. 2015;170:141-8.
31. Yang F, Hellyer JA, Than C, Ullal AJ, Kaiser DW, Heidenreich PA, et al. Warfarin utilisation and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Heart*. 2017;103:818-26.
32. Szummer K, Gasparini A, Eliasson S, Årnlov J, Qureshi AR, Bárány P, et al. Time in therapeutic range and outcomes after warfarin initiation in newly diagnosed atrial fibrillation patients with renal dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2017;6.
33. Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification. *Am J Med*. 2016;129:635.e1-4.
34. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:133-46.
35. Yoon CY, Noh J, Jhee JH, Chang TI, Kang EW, Kee YK, et al. Warfarin use in patients with atrial fibrillation undergoing hemodialysis: A Nationwide Population-Based Study. *Stroke*. 2017;48:2472-9.
36. Kai B, Bogorad Y, Nguyen LN, Yang SJ, Chen W, Spencer HT, et al. Warfarin use and the risk of mortality, stroke, and bleeding in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14:645-51.
37. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
38. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
39. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
40. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
41. Del-Carpio Muñoz F, Gharacholou SM, Munger TM, Friedman PA, Asirvatham SJ, Packer DL, et al. Meta-analysis of renal function on the safety and efficacy of novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2016;117:69-75.
42. Bai Y, Chen H, Yang Y, Li L, Liu XY, Shi XB, et al. Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease: Meta-analysis and systematic review. *Thromb Res*. 2016;137:46-52.
43. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:418-29.
44. Raccach BH, Perlman A, Danenberg HD, Pollak A, Muszkat M, Matok I. Major bleeding and hemorrhagic stroke with direct oral anticoagulants in patients with renal failure. Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Chest*. 2016;149:1516-24.
45. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;231:162-9.
46. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, et al. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:1121-6.
47. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80:181-9.
48. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. Insights from ROCKET AF. *Circulation*. 2016;134:37-47.
49. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: Insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1:451-60.
50. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: An analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2481-93.
51. Chan YH, Yeh YH, See LC, Wang CL, Chang SH, Lee HF, et al. Acute kidney injury in asians with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2272-83.
52. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC, Wang J, Chang M, Zhang D, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease on hemodialysis. *J Clin Pharmacol*. 2016;56:628-36.
53. Mavrakanas TA, Samer CF, Nessim SJ, Frisch G, Lipman ML. Apixaban pharmacokinetics at steady state in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2241-8.
54. Stanton BE, Barasch NS, Tellor KB. Comparison of the safety and effectiveness of apixaban versus warfarin in patients with severe renal impairment. *Pharmacotherapy*. 2017;37:412-9.
55. De Vriese AS, Caluwe R, Bailleul E, De Bacquer D, Borrey D, Van Vlem B, et al. Dose-finding study of rivaroxaban in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:91-8.
56. Dias C, Moore KT, Murphy J, Ariyawansa J, Smith W, Mills RM, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose rivaroxaban in chronic hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2016;43:229-36.

57. Pararasampuria DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost*. 2015;113:719-27.
58. Koretsune Y, Yamashita T, Kimura T, Fukuzawa M, Abe K, Yasaka M. Short-Term safety and plasma concentrations of edoxaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation and severe renal impairment. *Circ J*. 2015;79:1486-95.
59. Chan KE, Edelman ER, Wenger JB, Thadhani RI, Maddux FW. Dabigatran and rivaroxaban use in atrial fibrillation patients on hemodialysis. *Circulation*. 2015;131:972-9.
60. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;130:e199-267.
61. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467-507.
62. Ficha técnica de Eliquis. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
63. Ficha técnica de Lixiana. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150619132091/anx_132091_es.pdf
64. Ficha técnica de Xarelto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
65. Ficha técnica de Pradaxa. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
66. Ficha técnica de Sintrom. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/25670/FT_25670.pdf
67. Ficha técnica de Aldocumar. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63063/63063_ft.pdf
68. Piccini JP, Sievert H, Patel MR. Left atrial appendage occlusion: rationale, evidence, devices, and patient selection. *Eur Heart J*. 2017;38:869-76.
69. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
70. Sánchez Fuentes D, Budiño Sánchez MA, López Sánchez MP. Uso de la anticoagulación oral en el paciente sometido a un procedimiento invasivo. *Rev Clin Esp*. 2017;217:103-7.
71. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, Lawler E, Cook JR. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med*. 2005;143:241-50.
72. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347:969-74.
73. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, Emanuelsson H, Goodvin A, Nystrom P, et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:789-97.
74. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9.
75. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilari R, He Y, Mohan P, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2011;365:699-708.
76. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
77. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381:1107-15.
78. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34.
79. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24.
80. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19.
81. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-30.
82. Authors/Task Force, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-619.
83. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2-TIMI 51 trial and the burden of missing data: (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2-Thrombolysis In Myocardial Infarction 51). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:777-81.
84. Zoll PM, Linenthal AJ, Gibson W, Paul MH, Norman LR. Termination of ventricular fibrillation in man by externally applied electric countershock. *N Engl J Med*. 1956;254:727-32.
85. Reynolds MR. Cardioversion with novel oral anticoagulants: reconfirming a 50-year-old standard. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1088-9.
86. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation*. 1995;92:160-3.
87. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2001;344:1411-20.
88. Manning WJ, Silverman DI, Gordon SP, Krumholz HM, Douglas PS. Cardioversion from atrial fibrillation without prolonged anticoagulation with use of transesophageal echocardiography to exclude the presence of atrial thrombi. *N Engl J Med*. 1993;328:750-5.
89. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Cherrick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*. 2011;123:131-6.
90. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE, et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1998-2006.
91. Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, et al. Rationale and design of the X-VERT trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*. 2014;167:646-52.
92. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B, et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients After Cardioversion for Atrial Fibrillation: Insights From the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1082-7.
93. Plitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, Nordio F, Peterson N, Giugliano RP, et al. Cardioversion of atrial fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*. 2016;39:345-6.
94. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, Zamoryakhin D, Melino M, Jin J, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b study. *ENSURE AF*. *Lancet*. 2016;388:1995-2003.
95. Renda G, Ricci F, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for cardioversion in atrial fibrillation: An updated Meta-analysis. *Am J Med*. 2017;130:457-61.
96. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:50:e1-84.
97. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Lesaka Y, Kalman J, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:32-8.
98. Santangeli P, Di Biase L, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez J, Al-Ahmad A, et al. Ablation of atrial fibrillation under therapeutic warfarin reduces periprocedural complications. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5:302-11.
99. Di Biase, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-44.
100. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for ablation in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;376:1627-36.
101. Cappato R, Marchlinski F, Hohnloser SH, Naccarelli G, Xiang J, Wiber D, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation of non-valvular atrial fibrillation. *European Heart J*. 2015;36:1805-11.
102. Vámos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016;18:1787-94.
103. Ezekowitz MD, Nagarakanti R, Noack H, Brueckmann M, Litherland C, Jacobs M, et al. Comparison of dabigatran and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: the RE-LY trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy). *Circulation*. 2016;134:589-98.
104. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD, Hellkamp AS, Piccini JP, Stevens SR, et al. Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:3377-85.
105. Avezum A, Lopes RD, Schulte PJ, Lanás F, Gersh BJ, Hanna M, et al. Apixaban in comparison with warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2015;132:624-32.
106. De Caterina R, Renda G, Carnicelli A, Nordio F, Trevisan M, Mercuri MF, et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1372-82.
107. Siontis KC, Yao X, Gersh BJ, Noseworthy PA. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease Other Than Significant Mitral Stenosis and Mechanical Valves. A Meta-Analysis. *Circulation*. 2017;135:714-16.
108. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:1363-71.
109. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm J, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-91.

110. Cheng TO. Reduced risk for thromboembolism in atrial fibrillation and mitral regurgitation. *Am Heart J*. 1999;138:998-9.
111. Kamath S, Lip GY. Mitral regurgitation and atrial fibrillation: milder the disease, higher the risk? *Int J Cardiol*. 2000;72:235-7.
112. Nakagami H, Yamamoto K, Ikeda U, Mitsuhashi T, Goto T, Shimada K. Mitral regurgitation reduces the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Am Heart J*. 1998;136:528-32.
113. Lung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1231-43.
114. De Caterina R, Camm AJ. What is 'valvular' atrial fibrillation? A reappraisal. *Eur Heart J*. 2014;35:3328-35.
115. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):593S-629S.
116. Di Biase L. Use of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Lesions. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002776.
117. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-41.
118. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-88. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2489.
119. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 suppl):e576S-600S.
120. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013;369:1206-14.
121. Di Biase L, Trivedi C, Mohanty P, Mohanty S, Gianni C, Bai R, et al. Periprocedural and long term safety and feasibility of treatment with novel oral anticoagulants in patients with biological valve and atrial fibrillation [P-255]. American College of Cardiology 64th Annual Scientific Session. San Diego, CA; March 14-16, 2015.
- 121bis. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, Renda G, Ruff CT, Trevisan M, et al. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. *Circulation*. 2017;135:1273-5.
122. Gómez-Doblas JJ, Muñoz L, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al; OFRECE study collaborators. Prevalencia de la fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:259-69.
123. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:231-7.
124. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:1115-9.
125. Van Walraven C, Hart RG, Connolly S, Austin PC, Mant J, Hobbs FD, et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009;40:1410-6.
126. Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al; en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Características y tratamiento antitrombótico de los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular hospitalizados en medicina interna. Registro NONAVASC. *Med Clin (Barc)*. 2017;148:204-10.
127. Suárez Fernández C, Mostaza JM, Castilla Guerra L, Cantero Hinojo J, Suriñach JM, Acosta Bilbao F, et al. Adherence to recommendations of the Therapeutic Positioning Report about treatment with oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. The ESPARTA study. *Med Clin (Barc)*. 2017. doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.025. [Epub ahead of print].
128. Abizanda Soler P. Actualización en fragilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:106-10.
129. Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguera García A, Romero Rizo L, Abizanda Soler P. Fragilidad como predictor de mortalidad, discapacidad incidente y hospitalización a largo plazo en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51:254-9.
130. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26:315-8.
131. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
132. Contreras Muruaga MDM, Vivanos J, Reig G, González A, Cardona P, Ramírez-Moreno JM, et al. Satisfaction, quality of life and perception of patients regarding burdens and benefits of vitamin K antagonists compared with direct oral anticoagulants in patients with non valvular atrial fibrillation. *J Comp Eff Res*. 2017;6:303-12.
133. Pugh D, Pugh J, Mead GE. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review. *Age Ageing*. 2011;40:675-83.
134. Wolff A, Shantsila E, Lip GY, Lane DA. Impact of advanced age on management and prognosis in atrial fibrillation: insights from a population-based study in general practice. *Age Ageing*. 2015;44:874-8.
135. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD006186.
136. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roaloe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al; BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
137. Barrios V, Calderón A, Escobar C, De la Figuera M. Patients with atrial fibrillation in a primary care setting: Val-FAAP study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:47-53.
138. Ben Freedman S, Gersh BJ, Lip GY. Misperceptions of aspirin efficacy and safety may perpetuate anticoagulant underutilization in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36:653-6.
139. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364:806-17.
140. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2009;151:297-305.
141. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J, Lane DA, Ahlehoj O, Hansen ML, et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost*. 2011;106:739-49.
142. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118:2029-37.
143. Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier A, Muñoz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation with Vitamin K Antagonists. *Clin Cardiol*. 2015;38:357-64.
144. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A; en representación de los investigadores del estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
145. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. Adverse drug reaction risk factors in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003;1:82-9.
146. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120:700-5.
147. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
148. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011;123:2363-72.
149. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, Piccini JP, Lokhnygina Y, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-46.
150. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS, Mahaffey KW, Piccini JP, Suh EY, et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin: ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2271-81.
151. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, García D, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864-72.
152. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients with Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am Heart Assoc*. 2016;5(5).
153. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: evidence from a meta-analysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857-64.
154. Sadlon AH, Tsakiris DA. Direct oral anticoagulants in the elderly: systematic review and meta-analysis of evidence, current and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2016;146:w14356.
155. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
156. Bo M, Sciarillo I, Maggiani G, Falcone Y, Iacovino M, Grisoglio E, et al. Health status, geriatric syndromes and prescription of oral anticoagulant therapy in elderly medical inpatients with atrial fibrillation. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17:416-23.
157. Perera V, Bajorek BV, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing*. 2009;38:156-62.
158. Lefebvre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The Effect of Bleeding Risk and Frailty Status on Anticoagulation Patterns in Octogenarians with Atrial Fibrillation: The FRAIL-AF Study. *Can J Cardiol*. 2016;32:169-76.

159. Stöhlberger C, Finsterer J. Concerns about the use of new oral anticoagulants for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation. *Drugs Aging*. 2013;30:949-58.
160. Ho P, Brooy BL, Hayes L, Lim WK. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:389-94.
161. Larsen TB, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Lip GY. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2016;353:i3189.
162. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu LZ, Phatak H, Kachroo S, et al. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol*. 2016;204:88-94.
163. Granziera S, Cohen AT, Nante G, Manzato E, Sergi G. Thromboembolic prevention in frail elderly patients with atrial fibrillation: a practical algorithm. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16:358-64.
164. Suárez Fernández C, Formiga F, Camafort M, Cepeda Rodrigo M, Díez-Manglano J, Pose Reino A, et al. Antithrombotic treatment in elderly patients with atrial fibrillation: a practical approach. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:143.
165. Bo M, Grisoglio E, Brunetti E, Falcone Y, Marchionni N. Oral anticoagulant therapy for older patients with atrial fibrillation: a review of current evidence. *Eur J Intern Med*. 2017;41:18-27.
166. Abraham NS, Noseworthy PA, Yao X, Sangaralingham LR, Shah ND. Gastrointestinal Safety of Direct Oral Anticoagulants: A Large Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2017;152:1014-22.e1.
167. Miller CS, Dorreen A, Martel M, Huynh T, Barkun AN. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1674-83.e3.
168. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29(7 Suppl):S71-8.
169. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J*. 2017;38:2137-49.
170. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. *Am J Med*. 2005;118:612-7.
171. Sellers MB, Newby LK. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart J*. 2011;161:241-6.
172. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J, et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773-8.
173. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med*. 1999;159:677-85.
174. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi Y, et al. Edoxaban Versus Warfarin in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1169-78.
175. Formiga F, Fort I, Reig L, Robles MJ, Espinosa MC, Rodríguez D. Atrial fibrillation in elderly patients with dementia. *Gerontology*. 2009;55:202-4.
176. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46.
177. Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Off-Label Dosing of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Adverse Outcomes: The ORBIT-AF II Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2597-604.
178. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GY, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ*. 2017;356:j510.
179. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, Schein JR, Rondeau-Leclaire J, Duh MS. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*. 2012;29:675-90.